Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med, Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.
Hans Freiherr v. Kreß

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AM HUND ALS BEITRAG ZUR PATHOGENESEFORSCHUNG ÜBER DIE NEPHROTISCHE HYPERLIPIDÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich von Knorre
aus Riga/Lettland

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

Dissertations-Druckstelle

Berlin - Dahlem, Garystraße 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med, Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.
Hans Freiherr v. Kreß

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AM HUND ALS BEITRAG ZUR PATHOGENESEFORSCHUNG ÜBER DIE NEPHROTISCHE HYPERLIPIDÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich von Knorre
aus Riga/Lettland

Dekan: Professor Dr.med. Helmut S e l b a c h

Referent: Professor Dr.med. Fritz A. P e z o l d

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 7. August 1961

Das nephrotische Syndrom(Nonnenbruch 164) ist gekennzeichnet durch Albuminurie,Ödem,Verminderung der Bluteiweißkörper,Lipämie und Lipoidurie.Die Lipämie ist schon lange bekannt.Blackall(18) beschrieb 1825 das milchige Aussehen von Serum in bestimmten Fällen von Nierenerkrankung.Bright(25) stellte 1827 fest,daß häufig eine Lakteszenz des Serums bei Nierenerkrankungen zu finden sei,aber erst sein Schüler Christison(38) bezog dieselbe auf eine Zunahme einer dem Körperfett ähnlichen Substanz.Anfang dieses Jahrhunderts wurde diese Vermutung durch chemische Analysen von Bönniger(22) bestätigt. Erben(63) und Port(179) stellten dann auch eine Erhöhung der Phospholipoide und des Cholesterins fest.

Seit dieser Zeit sind eine Vielzahl von Theorien zur Erklärung des nephrotischen Syndroms und der Hyperlipidämie bei demselben aufgestellt worden.Es wurden sehr viele klinische Untersuchungen durchgeführt,und man hat versucht durch Tierversuche das Problem einer Lösung zuzuführen.Im wesentlichen wurden vier verschiedene Wege beschritten.

Eine Gruppe von Autoren beschäftigte sich mit der Hyperlipidämie nach Aderlaß und Plasmapherese.Morawitz(156,157) hatte bei Hunden und Kaninchen eine experimentelle Hypoproteinämie und Anämie hervorgerufen,aber erst Boggs und Mit.(23) beschrieben im Jahre 1909 das Phänomen,daß nach Aderlässen bei Kaninchen eine Hyperlipidämie auftritt.Diese Experimente wurden in der Folgezeit von anderen Untersuchern modifiziert(Sakai 200; Horiuchi 112; Edelmann 51; Fishberg und Fishberg 70,71,72; Barker und Kirk 8; Leiter 134; Kumpf 126; Rosenthal 197; Page und Mit. 170; Zeldis und Mit. 236; Roodenburg 183; Cleve und Mit. 39; Kluthe 119 u.a.)

In einer zweiten Gruppe von Versuchen wurde durch systematische Nierenvergiftung mit Schwermetallsalzen bei den verschiedensten Tierarten eine Niereninsuffizienz erzeugt.Man beobachtete hierbei eine je nach Giftstoff verschieden starke Hyperlipidämie(s.S.28).

Die Versuche der dritten Gruppe betrafen die Er-

forschung der Hyperlipidämie nach Nephrektomie und Ureterligatur(s.S.29f).

Es führte jedoch erst die Versuchsanordnung der vierten Gruppe zu einer Erkrankung der Niere mit Hyperlipidämie,die dem nephrotischen Syndrom beim Menschen vergleichbar ist.Lindemann(138,139) spritzte fein zermörserte Nieren einer Tierart einer anderen ein.Injizierte er nach einiger Zeit das Serum der zweiten Tierart der ersten,so wirkte es als starkes Nierengift,und er bezeichnete es als nephrolytisches Serum.Diese Art,eine Nierenerkrankung zu erzeugen,fand aber erst eine weitere Verbreitung,als Masugi(149,150) 1933 und 1934 seine Arbeiten über das spezifische Antinierenserum veröffentlicht hatte.Da die "Masuginephritis" jedoch keine starke nephrotische Komponente aufwies,bemühte man sich durch Abwandlung der Methodik(verschieden große Mengen nephrotoxischen Serums, Verwendung anderer Tierarten) eine solche hervorzurufen (Smadel und Mit.210,211;Cavelti und Mit.34;Heymann und Mit.96,97;Moench und Mit.153,154,155;u.a.).

Am Hunde wurde bisher eine experimentelle Nierenkrankheit von Fouts und Mit.(74),Heymann und Mit.(104,108) und Stickler und Mit.(217) erzeugt.Für unsere Fragestellung,die Untersuchung der Blutlipide unter den Bedingungen des Nephroseexperimentes,war der Hund als Versuchstier ungleich geeigneter als kleine Tiere.Er macht die Entnahme größerer Blutmengen möglich,die zur chemischen Analyse der Lipidfraktionen im Serum erforderlich sind,ohne sofort eine Aderlaßlipämie zu zeigen.Es soll allerdings nicht verkannt werden,daß das Experimentieren am Hund im Vergleich zur Ratte ungleich kostspieliger und riskanter ist, jedenfalls soweit es das Masugiexperiment betrifft.Auf die mit dieser Art von Versuchen einhergehende Letalität wies Heymann(104,108) bereits hin.

A. Eigene Untersuchungen

a) Gewinnung des nephrotoxischen Serums (NTS)

Es wurden zur Untersuchung Hunde gewählt,und die Nierenkrankheit im wesentlichen nach den Angaben von Stickler und Mit.(217),einer leichten Modifikation der Methode von Heymann(101,104) erzeugt.Bei der Pflege der Tiere erwies sich die Anleitung von Koch und Mit.(121) als besonders brauchbar.

Hunden wurde unter Pernocton-Narkose(Riedel - de Haen,Seelze und Berlin)(0,3 ml i.v./kg) beide Nieren entfernt und die Tiere dann entblutet.Da bei der ersten Niere die Durchspülung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung nicht sofort durchgeführt werden konnte,gerann das Blut in den Gefäßen,und es gelang nicht mehr, die Niere blutfrei zu bekommen.Bei den folgenden Nieren wurde deshalb sofort eine Kanüle in die Arterie eingebunden und die Niere mit Hilfe einer Spritze mit steriler physiologischer Kochsalzlösung so lange durchströmt,bis sie makroskopisch keine Blutreste mehr zeigte.Ihre Farbe war jetzt hellbraun.

Die Nierenkapseln der so durchspülten Nieren, die sich leicht ablösen ließen,wurden zusammen mit Ureteren und Gefäßen entfernt.Dann wurden die Nieren der Länge nach aufgeschnitten und das sich von der Rinde durch den helleren Farbton deutlich absetzende Mark gleichfalls entfernt.Die Nierenrinde wurde in kleine Stückchen geschnitten,gewogen und zu gleichen Teilen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung versetzt.Mit Hilfe eines laborüblichen Homogenisators wurde eine Nierensuspension hergestellt,der zur Vermeidung einer bakteriellen Infektion 1000 I.E. Penicillin je ml und 2,5 ml Toluol je 100 ml Suspension zugesetzt wurden.Die Suspension wurde anschließend 24 Stunden in einen Brutschrank bei 37° C. gestellt.Nach der Bebrütung wurde von der Nierensuspension eine Probe zur bakteriellen Untersuchung abgenommen.Nach Erhalt des Befundes,der durchweg negativ war,d.h. nach 24 Stunden im anaeroben wie aeroben Verfahren kein Wachstum zeigte,wurde diese

Suspension zur Injektion verwandt.

Es sei noch abschließend erwähnt,daß von den entnommenen Nieren vor der weiteren Verwendung ausreichendes Material zur histologischen Untersuchung abgenommen worden war,da es darauf ankam,den Befund der Nieren und gleichzeitig auch die normalen Verhältnisse an den Hundenieren (zum späteren Vergleich mit den nephrotischen Veränderungen) zu erfahren.

Die Nierensuspension wurde nun Kaninchen injiziert,nachdem den Tieren auf der Bauchseite ein viereckiges Feld freirasiert worden war.Die Nierensuspension wurde stets intraperitoneal gespritzt.Alle zwei Tage erhielt jedes Tier 10 ml Suspension.Beim ersten Mal wurde eine 10%ige Suspension(verdünnt mit steriler physiologischer Kochsalzlösung),beim zweiten Mal eine 15%ige Suspension und beim dritten bis elften Male eine 20%ige Nierensuspension verwandt.Die Kaninchen,die im Durchschnitt 2,5 kg schwer waren,wurden alle 3 Tage gewogen und zeigten,wohl wegen des guten Futters,sogar eine leichte Gewichtszunahme.Nur bei wenigen Tieren entwikkelte sich nach einigen Tagen ein leichter Ascites.

Zur Gewinnung des Anti-Hundenierenserums = nephrotoxischen Serums = NTS wurden die Kaninchen in Pernocton-Narkose vier Wochen nach Beginn der Immunisierung,d.h. eine Woche nach der letzten Injektion entblutet.Die Tiere wurden laparotomiert und eine Kanüle in die Aorta eingelegt.Eine Entblutung durch die Arteria femoralis erschien wegen der zu geringen Größe des Gefäßes unzweckmäßig.Das Blut wurde gesammelt,zentrifugiert die Seren zusammengegossen,30 Minuten auf 56° C.erhitzt und dann bis zum Gebrauch tiefgefroren.Man muß mit der Dosierung des Narkotikums sehr behutsam vorgehen.Das erste Tier hatte etwas mehr als 0,3 ml/kg Pernocton erhalten.Die Folge war ein sofortiger Herzstillstand,und eine Entblutung war nicht mehr möglich.Anderen Tieren mußte Pernocton ein zweites Mal injiziert werden,da die Anfangsdosis nicht ausreichte.

b) Erzeugung einer experimentellen Nephrose am Hund

Eine Woche vor Versuchsbeginn erhielten die Hunde eine Standarddiät,die von der Diätküche der Klinik zubereitet wurde.Diese enthielt pro Tier 80 g Eiweiß,hauptsächlich in Form von schierem Fleisch, 31 g Fett und 147 g Kohlehydrate,hauptsächlich in Form von Grieß oder Kartoffeln.Jeder Hund erhielt also täglich 1028 Kalorien. Dem Futter wurde etwas Knochenmehl beigemischt und Vitamine zugegeben(Vitamin A als Vitonkapseln(C.F.Asche & Co. A.G.,Hamburg),Vitamin B-Komplex als BVK Roche forte (Deutsche Hoffmann - La Roche AG.,Grenzach/Baden) und Vitamin C als Cebion forte (E.Merck AG.,Darmstadt)).Blutentnahmen wurden vor Versuchsbeginn durchgeführt,ebenso die tägliche Urinausscheidung gemessen.

Das nephrotoxische Serum (NTS) wurde an drei aufeinander folgenden Tagen in je drei Einzelportionen intravenös gespritzt.Die Tiere erhielten eine Gesamtdosis von 5,5 ml NTS/kg Körpergewicht.Eine halbe Stunde vor jeder Injektion wurde den Tieren 1 ml Antistin(Ciba, Aktiengesellschaft,Wehr/Baden) intramuskulär gespritzt, um einer eventuellen anaphylaktischen Reaktion vorzubeugen.

c) Biochemische Untersuchungen an den Versuchstieren

Es wurde in regelmäßigen Abständen 9 ml Blut nüchtern entnommen und im Serum die Gesamtlipide nach der Methode von Sperry(213),das freie und das Gesamtcholesterin nach der Methode von Sperry-Schoenheimer in der Modifikation von Webb(212),der Lipoidphosphor nach der Methode von Martin und Mit.(148) und nach entsprechender Umrechnung die Phospholipoide,das Gesamteiweiß nach der Kjeldahl-Methode und papierelektrophoretisch die Eiweiß- und Lipoproteidfraktionen(235,49,131,113) bestimmt.Der Urin wurde gesammelt und die Eiweißausscheidung mit Hilfe der Kjeldahl-Methode bestimmt,ferner bei einem Hund einige Urinelektrophoresen durchgeführt.

Vier Wochen nach der Injektion des NTS wurde bei zwei Hunden eine Nierenexzision durchgeführt und das Material histologisch untersucht.

Ein Teil der Versuche erfolgte aus Mangel an Unterkunftsmöglichkeiten in der Klinik für kleine Haustiere, Berlin-Dahlem (Direktor: Prof. Dr. L. F. Müller). Die Blutentnahmen und klinischen Untersuchungen wurden von Dr. C. Saar durchgeführt. Dem Direktor Prof. Dr. L. F. Müller und Dr. C. Saar danke ich für ihre freundliche Unterstützung.
Für die Durchführung der Tieroperationen danke ich dem damaligen Oberarzt Privatdozent Dr. R. Dohrmann und Dr. W. Hecker von der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. F. Linder).
Die histologischen Untersuchungen und ihre Beurteilung wurden von Oberarzt Privatdozent Dr. F. Stein vom Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin (ehem. Direktor: Prof. Dr. H. W. Altmann) vorgenommen, wofür ich ihm herzlich danke.
Die chemischen und papierelektrophoretischen Untersuchungen wurden vom Chemischen Labor und Eiweißlabor der Klinik durchgeführt.

B. Versuchsergebnisse

a) Klinische Beobachtungen an den Tieren

Die Hunde vertrugen die Injektion des NTS nur z.T. gut.Während Bobby,Nelly und Strolch keine Reaktionen zeigten,fiel Susi unmittelbar nach Beendigung der ersten Injektion zusammen,war nicht mehr ansprechbar und verlor Kot und Harn.Innerhalb weniger Minuten hatte das Tier diesen Zustand überwunden und vertrug die späteren Injektionen gut.Vroni und Fips zeigten nach der ersten Injektion lediglich eine starke Abgeschlagenheit und verloren Harn.

Während der folgenden Tage trat bei allen Hunden eine Appetitlosigkeit verschieden starken Grades auf,die etwa eine Woche anhielt.Einige Hunde erbrachen mehrere Male.Bei Fips und Strolch verstärkte sich die Inappetenz in der zweiten Versuchswoche.Sie fraßen gar nichts mehr und verstarben am 17. Tag post inj. in der Urämie.

Ascites wurde nicht beobachtet,wohl aber Ödeme im Bereich der Tarsalgelenke über der Achillessehne, die bei Susi 14 Tage post. inj. und bei Bobby 21 Tage post inj. auftraten,in kurzer Zeit aber wieder schwanden.

Der systolische Blutdruck,der bei vier Hunden nach dem unblutigen Verfahren von Brecht-Boucke gemessen wurde [1],zeigte über die ganze Dauer des Versuches keine Veränderungen über den methodisch und physiologisch bedingten Schwankungsbereich von 125 - 140 mm Hg.

Vier Wochen nach Beginn der Injektion des NTS wurde bei zwei Hunden eine Nierenexzision vorgenommen.Bobby schien sie recht schlecht vertragen zu haben;er zeigte am folgenden Tag blutunterlaufene Skleren und bewegte sich kaum.Er erhielt deshalb während der nächsten drei Tage je 1 Mill. I.E. Hostamycin(Farbwerke Hoechst A.G.,vormals Meister Lucius & Brüning,

---

1) in der Klinik für kleine Haustiere(Direktor: Prof.Dr.L.F.Müller).

Frankfurt (M) - Hoechst).Nelly dagegen war schon am nächsten Tag recht lebendig und erhielt aus diesem Grunde kein Antibioticum.Vier Tage nach der Nierenexzision hörte sie jedoch auf zu fressen und trank nur noch wenig. Im Urin war jetzt Eiter nachzuweisen.Der hinzugezogene Tierarzt stellte die Diagnose Urämie,die nach dem Exitus letalis am 37. Tage post inj. autoptisch bestätigt wurde.

Zwei Versuchstiere(Vroni,Susi) wurden über ein Jahr nachbeobachtet.Es wurden an ihnen keine Krankheitserscheinungen mehr bemerkt.

b) Biochemische Befunde im Verlaufe der experimentellen Nephrose

Tabelle 1: Normalwerte von Hundeseren (s.S.11)

Harnstoffuntersuchungen [1] wurden bei vier Hunden vor und nach Versuchsbeginn durchgeführt.Der Harnstoffspiegel im Blut betrug bei den unbehandelten Tieren nie über 30 mg%.Bei Susi und Vroni kam es nach den NTS-Injektionen nicht zu einem Ansteigen über 40 mg% bzw. 60 mg% ,während er bei Strolch und Fips vier Tage ante mortem auf 400 mg% bzw. 180 mg% angestiegen war.

Eine Erhöhung der Lipidkonzentrationen im Serum wurde bei allen sechs Versuchstieren beobachtet. Sie war bei den Tieren,die ad exitum kamen,am stärksten. Bei den übrigen drei Tieren kam es auch zu einem erheblichen Anstieg Serumlipide im Verlaufe der Erkrankung,der seinen Höhepunkt bei Susi 16 Tage post inj., bei Vroni 20 Tage post inj. und bei Bobby 35 Tage post inj. erreichte.Betrachtet man das Ansteigen der einzelnen Lipidfraktionen(vgl. Tabelle 2 - 7 auf Seite 12 - 17),so zeigt die Cholesterinfraktion die stärkste Erhöhung.Sie stieg fast regelmäßig bis über den doppelten Anfangswert,während die Phospholipoide im

1) in der Klinik für kleine Haustiere(Direktor: Prof.Dr.L.F.Müller)

Fortsetzung des Textes auf Seite 18

Tab. 1. Normalwerte von Hundeseren.

Hund	Geschl. Alter	Ges. Lip. mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Ester mg%	Phospho-lipoide mg%	Lipid-rest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoidelektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
I	m. 1J.	618	99	46	53	347	172	34	-	8	12	-	16	12	-	18	-	68	-	32	7,94
II	m.1,5J.	680	148	37	111	302	230	45	4	5	8	-	11	14	-	13	-	83	-	17	6,29
III	m. 4J.	691	154	41	113	321	216	41	-	4	12	-	19	11	-	13	-	80	-	20	7,43
IV	m. 10J.	743	135	28	107	336	272	39	4	6	10	-	5	9	14	13	-	74	-	26	6,70
V	m.1,5J.	780	170	44	126	367	243	42	6	7	13	-	10	12	-	10	-	90	-	10	6,87
VI	w.1,5J.	822	154	38	116	297	371	44	4	8	13	-	10	11	-	10	-	48	31	21	7,15
VII	w. 6J.	831	175	54	121	396	260	40	-	3	15	-	11	18	-	13	-	58	-	42	7,09
VIII	w.3,5J.	863	140	61	79	412	311	38	-	7	11	-	9	19	-	16	-	70	-	30	7,61
IX	w.1,5J.	884	197	47	150	225	462	40	6	8	11	-	12	14	-	9	-	78	-	22	6,84
X	m. 6J.	907	180	46	134	438	289	47	3	6	13	-	5	5	12	9	-	84	-	16	6,36

Tab. 2. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Strolch.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Est. mg%	Phospho-lipoide mg%	Lipid-rest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoidelektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
0	780	170	44	126	367	243	42	6	7	13	-	10	12	-	10	-	90	-	10	6,87
4	980	264	63	201	446	270	36	7	6	15	-	17	11	-	8	-	48	31	21	4,91
8	1260	356	122	234	498	406	19	3	9	23	-	21	-	-	25	-	24	40	36	5,21
10	1660	407	134	273	622	631	18	2	6	23	-	25	-	-	14	12	29	39	32	7,08
14	-	-	-	-	-	-	15	2	6	24	-	32	-	-	21	-	63	-	37	-
17	ad exitum gekommen																			

Tab. 3. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Fips.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Est. mg%	Phospholipoide mg%	Lipidrest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoidelektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
0	680	148	37	111	302	230	45	4	5	8	-	11	14	-	13	-	83	-	17	6,29
4	905	244	65	179	396	265	33	8	7	16	-	17	11	-	8	-	46	25	29	-
8	1024	294	82	212	432	298	19	3	9	23	-	25	-	-	16	5	37	36	27	4,69
10	1390	470	154	316	544	376	14	4	7	25	-	26	-	-	14	10	25	46	29	5,89
14	-	-	-	-	-	-	13	2	6	29	-	30	-	-	20	-	65	-	35	-
17	ad exitum gekommen																			

Tab. 4. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Nelly.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Est. mg%	Phospho-lipoide mg%	Lipid-rest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoid-elektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
0	780	151	49	102	303	326	36	-	8	12	-	7	8	13	9	7	79	-	21	8,18
2	774	173	55	118	324	277	38	-	9	12	-	13	16	-	12	-	67	-	33	6,55
5	573	149	45	104	316	108	40	-	10	7	-	11	17	-	15	-	69	-	31	6,70
8	705	156	38	118	317	232	36	-	10	8	-	12	18	-	16	-	71	-	29	7,72
11	937	187	56	131	386	364	38	-	10	10	-	12	12	-	18	-	67	-	33	5,76
14	970	229	65	164	443	298	36	-	9	10	-	14	13	-	18	-	67	-	33	7,92
17	762	192	54	138	347	223	35	-	12	10	-	11	15	-	17	-	71	-	29	7,69
20	927	239	61	178	359	329	35	-	8	10	-	12	18	-	17	-	68	-	32	6,42
23	1018	233	73	160	416	369	32	-	10	11	-	15	15	-	17	-	73	-	27	7,77
26	1088	287	82	205	507	294	27	-	13	12	-	14	15	-	19	-	77	-	23	7,92
31	1392	411	114	297	556	425	23	-	14	17	-	12	15	-	19	-	76	-	24	7,32
35	2600	890	310	580	932	778	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	ad exitum gekommen																			

Tab. 5. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Bobby.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Ester mg%	Phospholipoide mg%	Lipidrest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α₀ %	α₁ %	α₂ %	α₃ %	β₁ %	β₂ %	β₃ %	γ₁ %	γ₂ %	Lipoidelektr. α₁ %	Lipoidelektr. α₂ %	Lipoidelektr. β %	Ges. Eiweiß g%
0	618	99	46	53	347	172	34	-	8	12	-	16	12	-	18	-	68	-	32	7,98
2	562	137	49	88	247	178	38	-	8	11	-	13	14	-	16	-	66	-	34	7,66
5	717	187	62	125	390	140	34	-	8	11	-	17	16	-	14	-	63	-	37	-
8	687	189	47	142	367	131	35	-	11	9	-	19	11	-	15	-	70	-	30	5,64
11	967	208	63	145	390	369	35	-	11	11	-	19	11	-	13	-	72	-	28	5,20
14	1035	264	46	218	498	273	32	-	13	15	-	14	13	-	13	-	64	-	36	5,07
17	1070	254	73	181	437	379	27	8	11	11	-	19	13	-	11	-	75	-	25	-
20	1053	306	74	232	443	304	26	8	10	13	-	18	15	-	10	-	65	-	35	4,37
23	1130	275	86	189	458	397	30	-	12	13	-	22	9	-	14	-	76	-	24	-
26	1107	270	81	189	462	375	22	10	12	13	-	21	9	-	13	-	71	-	29	4,82
31	1292	343	107	236	524	425	17	-	11	28	-	13	12	10	9	-	63	-	37	4,18
35	1297	340	113	227	544	413	24	-	9	20	-	-	28	-	19	-	-	-	-	4,42
38	1170	360	91	269	475	335	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	1120	319	92	227	460	341	26	-	9	24	-	16	12	-	13	-	51	30	19	5,68
44	1103	277	80	197	410	416	28	-	9	18	-	15	15	-	15	-	21	33	46	4,86
47	947	282	80	202	454	211	34	-	8	15	-	16	15	-	15	-	65	22	13	5,88
50	1112	281	74	207	497	334	31	-	4	7	-	15	10	16	17	-	25	28	47	6,38
53	990	266	66	200	400	324	34	-	5	15	-	18	14	-	14	-	23	32	45	5,86
56	989	252	81	171	410	327	34	-	7	12	-	17	15	-	15	-	60	28	12	6,16
59	857	232	67	165	387	238	35	-	7	11	-	14	17	-	16	-	60	25	15	6,55
62	962	230	65	165	376	356	34	-	7	13	-	16	16	-	14	-	59	27	14	6,38
65	975	216	60	156	394	365	37	-	4	8	-	23	16	-	12	-	61	27	12	6,55
68	902	189	37	152	318	395	43	-	4	10	-	14	13	-	16	-	59	31	10	6,61
71	733	181	38	143	348	204	36	-	6	9	-	14	18	-	17	-	70	20	10	6,75
74	795	180	47	133	355	260	32	-	6	7	-	22	19	-	14	-	72	17	11	-
77	762	168	44	124	407	187	35	-	7	12	-	16	13	-	17	-	17	30	53	6,90
83	799	171	51	120	355	273	38	-	6	13	-	15	11	-	17	-	-	-	-	6,94
89	845	167	49	118	342	336	41	-	5	11	-	13	15	-	15	-	79	-	21	6,56
95	776	199	44	155	394	183	37	-	7	12	-	14	14	-	16	-	66	21	13	7,04
101	721	125	43	82	314	282	40	-	8	10	-	14	13	-	15	-	68	23	9	6,53
107	748	156	46	110	311	281	37	-	8	10	-	16	14	-	15	-	65	24	11	5,92
113	693	149	41	108	331	213	40	-	4	9	-	16	14	-	17	-	66	21	13	6,86
122	738	172	43	129	322	244	39	-	6	12	-	14	14	-	15	-	69	13	18	7,08

Tab. 6. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Vroni.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Est. mg%	Phospho-lipoide mg%	Lipid-rest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoidelektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
0	884	197	47	150	225	462	40	-	6	19	-	12	14	-	9	-	78	-	22	-
8	1050	298	78	220	438	314	29	5	9	8	-	7	13	11	18	-	50	30	20	6,84
10	1102	306	86	220	495	301	26	4	3	7	8	8	11	13	12	8	55	25	20	4,98
13	1025	314	84	230	445	266	24	2	3	7	9	8	16	13	18	-	58	25	17	-
16	1175	304	98	206	515	356	25	6	9	11	-	7	13	14	15	-	53	32	15	-
20	1215	262	62	200	513	440	26	7	10	9	-	19	14	-	15	-	53	31	16	-
24	1132	300	66	234	508	324	27	5	11	9	-	18	15	-	15	-	54	32	14	-
28	1098	305	69	236	463	330	27	3	8	10	-	21	15	-	16	-	59	26	15	6,02
34	970	216	57	159	403	351	31	4	7	10	-	19	15	-	14	-	49	29	22	5,20
44	1042	222	60	162	415	405	29	6	9	11	-	17	13	-	15	-	56	31	13	6,62
56	1021	264	56	208	426	331	38	8	6	12	-	15	13	-	8	-	57	29	14	-

Tab. 7. Serumeiweiß- und -lipidveränderungen bei Susi.

Tage nach NTS-Inj.	Ges. Lipide mg%	Cholesterin ges. mg%	Cholesterin frei mg%	Cholesterin Est. mg%	Phospho-lipoide mg%	Lipid-rest mg%	Proteinelektrophorese Alb. %	α_0 %	α_1 %	α_2 %	α_3 %	β_1 %	β_2 %	β_3 %	γ_1 %	γ_2 %	Lipoidelektr. α_1 %	α_2 %	β %	Ges. Eiweiß g%
0	822	154	38	116	297	371	44	4	8	13	-	10	11	-	10	-	48	31	21	-
8	940	254	74	180	382	304	23	6	9	13	-	8	17	-	17	7	40	26	34	7,15
10	1080	304	88	216	476	300	18	5	5	9	11	13	17	12	3	7	49	13	38	3,41
13	975	296	80	216	437	242	15	5	11	15	-	12	19	13	10	-	51	19	30	-
16	1142	272	84	188	445	425	23	5	8	10	-	8	14	15	17	-	32	29	39	4,40
20	1110	235	77	158	475	400	23	-	13	20	-	24	11	-	9	-	46	35	19	-
24	1052	230	70	160	450	372	28	-	14	16	-	21	13	-	8	-	47	29	24	-
28	915	242	59	183	436	237	29	3	11	16	-	19	13	-	9	-	63	21	16	-
34	920	193	47	146	416	311	31	6	9	13	-	16	14	-	11	-	73	16	11	5,80
44	916	188	52	136	391	337	30	7	10	12	-	15	14	-	12	-	67	23	10	4,08
56	856	226	44	182	338	292	39	9	6	13	-	12	14	-	7	-	64	22	14	-

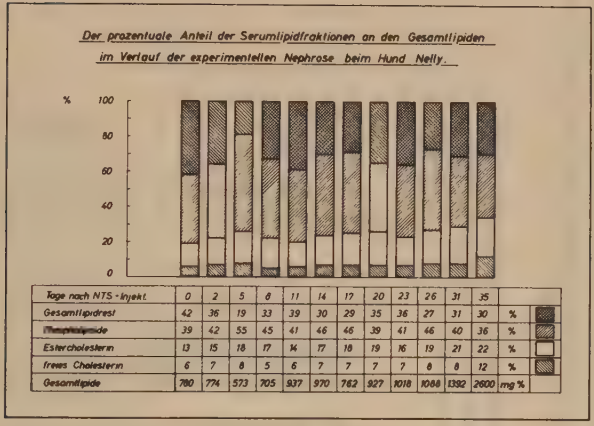
allgemeinen nicht die gleiche Zunahme erfuhren und der Lipidrest(Gesamtlipide abzüglich Gesamtcholesterin und Phospholipoide) manchmal sogar absank.Genauer lassen sich diese Verschiebungen bei einer prozentualen Berechnung der Lipidfraktionen im Verlaufe der experimentellen Nephrose erkennen.Diese sind bei zwei Hunden während der ganzen Krankheit berechnet worden(vgl. Abbildung 1 und 2 Seite 19).Bei allen Hunden sind die einzelnen Lipidfraktionen vor Versuchsbeginn denen auf dem Höhepunkt der Erkrankung gegenübergestellt worden(vgl.Abbildung 3 Seite 20).

Beim Vergleich der einzelnen Säulen ergibt sich eine regelmäßige Zunahme der Cholesterinfraktion bis auf einen Fall,die sowohl das freie wie das Estercholesterin betrifft.Die Phospholipoide sind in den Fällen stärkerer Erhöhung der Gesamtlipide erniedrigt.Der Lipidrest läßt kein eindeutiges Verhalten erkennen;er zeigt bei einigen Tieren eine prozentuale Zunahme und bei anderen eine prozentuale Abnahme.Zum relativen und absoluten Albumingehalt im Serum läßt sich keine eindeutige Beziehung feststellen.

Der Gesamteiweißspiegel im Serum war bei den Tieren,die nicht ad exitum kamen,etwas vor dem Zeitpunkt des stärksten Anstieges der Gesamtlipide am deutlichsten erniedrigt.Bei den ad exitum gekommenen Tieren zeigten die Serumproteine final einen Anstieg,der wohl - zumal die einzelnen Serumproteinfraktionen keine Veränderungen in Richtung auf eine Normalisierung zeigten - auf eine Haemokonzentration als Begleiterscheinung der schweren Krankheit zurückzuführen sein dürfte.Die Tiere hatten ja in den letzten Wochen jegliche Nahrungs- und teilweise auch Flüssigkeitsaufnahme verweigert.

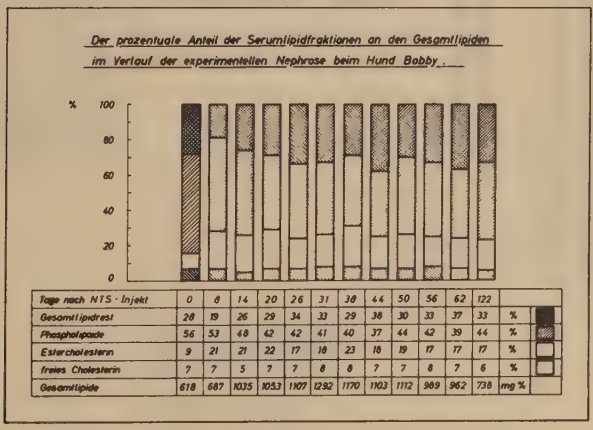
Die elektrophoretische Untersuchung der Serumproteinfraktionen ergab bei allen Tieren auf dem Höhepunkt der Erkrankung eine prozentuale Reduktion der Albumine auf fast die Hälfte und sogar noch darunter, während die α- und ß-Globuline im allgemeinen eine Steigerung erfuhren(vgl. Tabelle 2 - 7 und Abbildung 4 und 5 auf Seite 12 - 17 bzw. Seite 21).

Abbildung 1: Der prozentuale Anteil der Serumlipidfraktionen an den Gesamtlipiden im Verlauf der experimentellen Nephrose beim Hund Nelly.



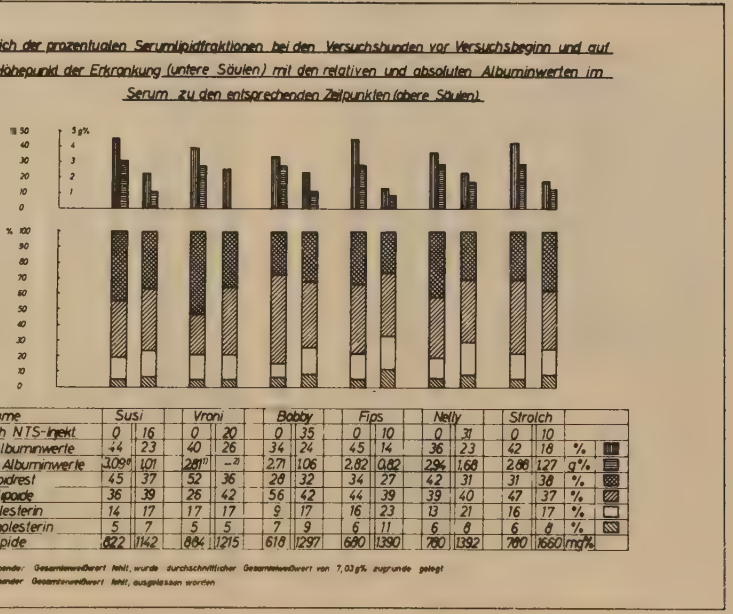
Tage nach NTS-Injekt	0	2	5	8	11	14	17	20	23	26	31	35		
Gesamtlipidrest	42	36	19	33	39	30	29	35	36	27	31	30	%	
Phospholipide	39	42	55	45	41	46	46	39	41	46	40	36	%	
Estercholesterin	13	15	18	17	14	17	18	19	16	19	21	22	%	
freies Cholesterin	6	7	8	5	6	7	7	7	7	8	8	12	%	
Gesamtlipide	780	774	573	705	937	970	762	927	1018	1068	1392	2600	mg %	

Abbildung 2: Der prozentuale Anteil der Serumlipidfraktionen an den Gesamtlipiden im Verlauf der experimentellen Nephrose beim Hund Bobby.



Tage nach NTS-Injekt	0	8	14	20	26	31	38	44	50	56	62	122		
Gesamtlipidrest	28	19	26	29	34	33	29	38	30	33	37	33	%	
Phospholipide	56	53	48	42	42	41	40	37	44	42	39	44	%	
Estercholesterin	9	21	21	22	17	18	23	18	19	17	17	17	%	
freies Cholesterin	7	7	5	7	7	8	8	7	7	8	7	6	%	
Gesamtlipide	618	687	1035	1053	1107	1292	1170	1103	1112	989	962	738	mg %	

Abbildung 3: Vergleich der prozentualen Serumlipidfraktionen bei den Versuchshunden vor Versuchsbeginn und auf dem Höhepunkt der Erkrankung(untere Säulen) mit den relativen und absoluten Albuminwerten im Serum zu den entsprechenden Zeitpunkten(obere Säulen).



Hundename	Susi		Vroni		Bobby		Fips		Nelly		Strolch			
Tage nach NTS-Inekt	0	16	0	20	0	35	0	10	0	31	0	10		
Relative Albuminwerte	44	23	40	26	34	24	45	14	36	23	42	16	%	
Absolute Albuminwerte	3,09	1,01	2,81[1]	–[2]	2,71	1,06	2,82	0,82	2,94	1,68	2,88	1,27	g%	
Gesamtlipidrest	45	37	52	36	28	32	34	27	42	31	31	38	%	
Phospholipide	36	39	26	42	56	42	44	39	39	40	47	37	%	
Estercholesterin	14	17	17	17	9	17	16	23	13	21	16	17	%	
freies Cholesterin	5	7	5	5	7	9	6	11	6	8	6	8	%	
Gesamtlipide	822	1142	884	1215	618	1297	690	1390	780	1392	780	1660	mg%	

1) Da entsprechender Gesamteiweißwert fehlt, wurde durchschnittlicher Gesamteiweißwert von 7,03 g% zugrunde gelegt
2) Da entsprechender Gesamteiweißwert fehlt, ausgelassen worden

Abbildung 4: Nelly vor Versuchsbeginn (10.1.1958)
(Proteinelektrophorese)

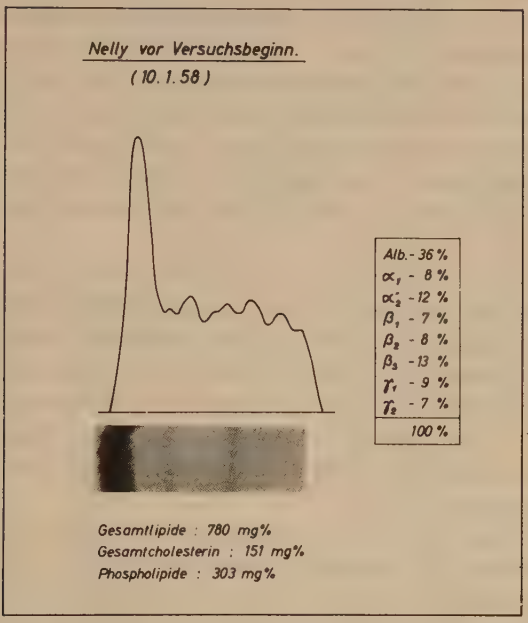
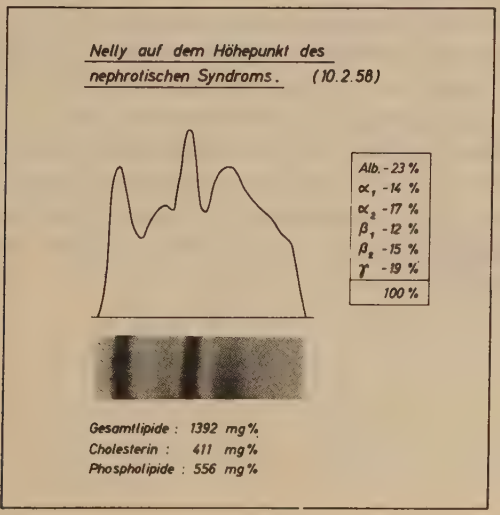


Abbildung 5: Nelly auf dem Höhepunkt des nephrotischen Syndroms (10.2.1958 = 31 Tage post inj.)
(Proteinelektrophorese)



Von Interesse erschien der Vergleich der Hyperlipidämie zur Hypalbuminämie und Proteinurie. Wie aus der Abbildung 6 Seite 23, die als Prototyp angesehen werden kann, hervorgeht, waren auf dem Höhepunkt der Erkrankung einerseits der Serumalbuminspiegel am niedrigsten, andererseits der Serumlipidspiegel am höchsten. Aus der Abbildung ist ferner ersichtlich, daß es nach der NTS-Injektion sehr schnell zu einer Proteinurie kam, und erst im Anschluß daran zu einem Abfall des Serumalbuminspiegels.

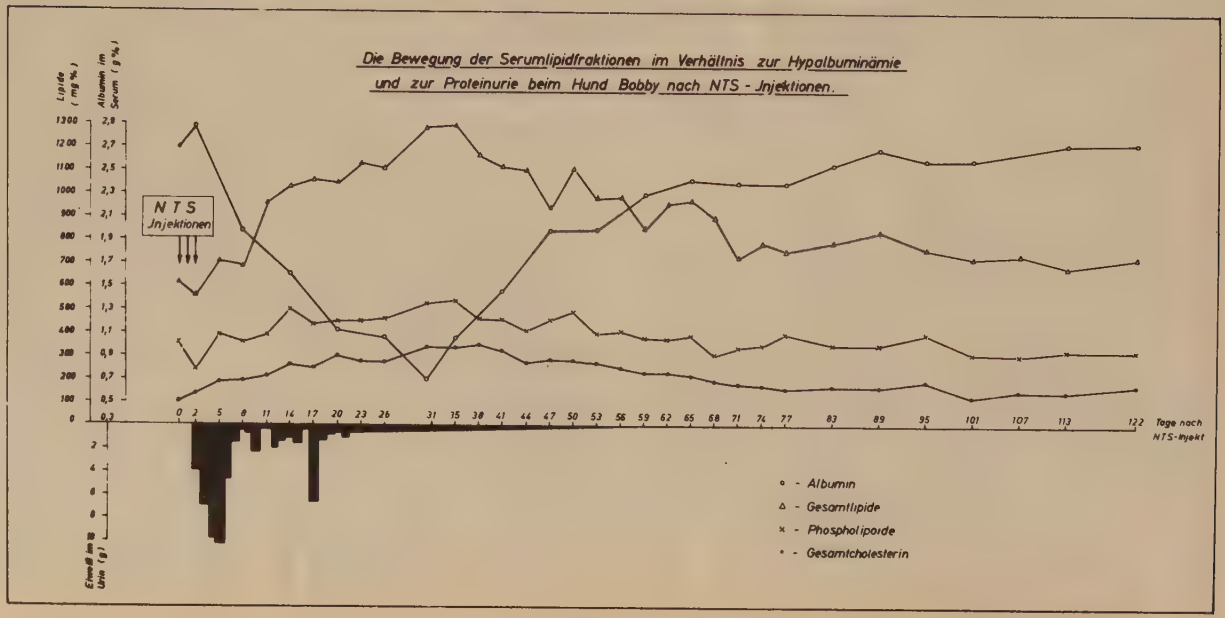
Die renale Eiweißausscheidung wurde bei zwei der ad exitum gekommenen Tiere quantitativ bestimmt. Beim Hund Fips ergab sich eine Gesamteiweißausscheidung von 87 g bei einem täglichen mittleren Eiweißverlust von 4,85 g, beim Hund Strolch betrugen die entsprechenden Mengen 114,5 g und 6,35 g. Es zeigte sich, daß der größere renale Eiweißverlust dem höheren finalen Lipidspiegel im Serum entsprach.

Elektrophoretisch fanden sich im Urin vorwiegend Albumine und γ-Globuline, während die α- und ß-Globuline gegenüber dem Serum stark zurücktraten.

Die eindrucksvollsten Verschiebungen bei der Lipoidelektrophorese zeigten zwei der ad exitum gekommenen Tiere. Hier fand sich eine starke Reduktion der anfänglich sehr hohen α-Lipoproteidfraktion zu Gunsten der ß-Lipoproteidfraktion. Im Gegensatz zu diesem Befund stieg bei zwei überlebenden Tieren die α-Lipoproteidfraktion auf Kosten der ß-Lipoproteide an.

Es kam also bei den Versuchshunden nach den NTS-Injektionen recht bald zum Auftreten einer Hyperlipidämie, die die veresterte Cholesterinfraktion am stärksten betraf, einer Albuminurie und einer Hypalbumin- und Hypoproteinämie.

Abbildung 6: Die Bewegung der Serumlipidfraktionen im Verhältnis zur Hypalbuminämie und zur Proteinurie beim Hund Bobby nach NTS-Injektionen.



C. Besprechung der eigenen Versuche und ihrer Ergebnisse

Schon Heymann und Mit.(97) und auch Stickler und Mit.(217) berichteten,daß das NTS(nephrotoxische Serum) in seiner Wirksamkeit sehr unterschiedlich ausfalle.Diese Beobachtung konnte durch die eigenen Versuche bestätigt werden.In einer ersten Untersuchungsreihe gelang es überhaupt nicht,ein wirksames NTS zu erzeugen,weil offenbar die Immunisierung der einzelnen Tiere recht unterschiedlich verläuft.Eine einfache Methode zur Titerbestimmung ist - soweit mir die Literatur bekannt ist - bis heute leider nicht beschrieben worden.Da bei dem ersten Versuch nur wenige Kaninchen verwandt wurden,wurde später die Anzahl der Kaninchen erhöht.Durch Vermischen der vielen Kaninchenseren gelang es uns schließlich,ein brauchbares nephrotoxisches Serum zu gewinnen.

Die Dosierung scheint bis heute eine Ermessensfrage zu sein.Stickler und Mit.(217) hatten ihren Hunden nephrotoxisches Serum in zwei verschiedenen Mengen gespritzt.Der ersten Gruppe gaben sie 6,15 ml NTS je kg Körpergewicht,während die zweite Gruppe 3,0 ml NTS je kg erhielt.Heymann und Mit.(97) hatten die injizierte Menge nephrotoxischen Serums nicht auf das Körpergewicht,sondern auf das Nierengewicht bezogen.Da Stickler und Mit.(217) mit 3,0 ml NTS/kg nur geringgradige Nephrosezeichen fanden,andererseits bei der Dosis von 6,15 ml NTS zwei Hunde starben,wurde von uns ein Mittelweg gewählt und eine Dosis von 5,5 ml NTS/kg gespritzt.Mit dieser Dosis gelang es,klinisch und histologisch Nephritiden mit nephrotischem Einschlag zu erzeugen.

Bei Ratten tritt die Hyperlipidämie,wie die Versuche von Heymann und Mit.(98,100) und Rosenman und Mit.(193) zeigten,innerhalb weniger Stunden nach der Injektion des NTS auf.Stickler und Mit.(217) berichteten,daß bei ihren Hundeversuchen das Serumcholesterin alsbald nach dem ersten Tag der NTS-Injektion anstieg, ein Ergebnis,das durch unsere Versuche bis auf eine Ausnahme (Nelly) bestätigt wurde.Heymann und Mit.(99,108) meinten,eine Latenzperiode sei bei Verwendung von Vögeln

als Serumspendern zu beobachten.Sie scheint aber auch vom Empfängertier abhängig zu sein,wie das unterschiedliche Verhalten von Ratte und Hund zeigt.

Masugi(149) hatte nachweisen können,daß das NTS recht spezifisch von der Niere absorbiert wird.Er meinte, daß vor allem die Glomeruli betroffen seien.Sata(203) hatte jedoch schon vor Masugi die Schädigung der Tubulusepithelien betont.Rathery(180) machte 1940 erneut darauf aufmerksam,daß bei der experimentellen Nierenerkrankung neben den Glomeruli frühzeitig auch immer die Tubuli geschädigt werden.Wie die histologische Untersuchung unserer Präparate gezeigt hat,sind bei unserer Versuchsanordnung vorwiegend glomeruläre Schädigungen aufgetreten.

Fragt man nun,was denn die Ursache der nephrotischen Hyperlipidämie sei,so muß festgestellt werden, daß sie nur im Rahmen des gesamten nephrotischen Symptomenkomplexes gesehen werden kann.Die Hyperlipidämie scheint ein nahezu regelmäßiges Zeichen dieser Erkrankung zu sein.

Das nephrotische Syndrom wurde lange als Folge gestörter extrarenaler Stoffwechselabläufe aufgefaßt.So nahmen einige Untersucher eine <u>erhöhte Resorption der Lipide</u> als Ursache der Hyperlipidämie an(u.a. Erben 63; Epstein 56 aber 57,58,59).Beumer (14),Hahn und Mit.(86), Bing und Mit.(15),Hiller und Mit.(111),Calvin und Mit. (32),Odinow und Mit.(167),Page und Mit.(169),Heymann und Mit.(94) fanden jedoch im Gegensatz zu Wichert und Mit. (230) und Stanley und Mit.(214) keine deutliche Abhängigkeit des Blutcholesterin- oder Blutlipidspiegels von dem zugeführten Cholesterin bzw. den zugeführten Lipiden.Im Tierversuch konnten Rosenman und Mit.(185) nach Cholesterinfütterung durch Messung des Cholesterins in der Lymphe des Ductus thoracicus bei gesunden und nephrotisch gemachten Ratten nachweisen,daß die nephrotisch gemachten Tiere weniger Cholesterin absorbierten;dieses Ergebnis war nicht auf einen verringerten Lymphstrom oder einen Mangel an Galle oder Gallensäuren zurückzuführen.In weiteren Arbeiten(77,188) wurden Ratten teilweise mit und teilweise ohne Fett und Steroide gefüttert.Beide

Gruppen erhielten dann NTS,und es kam daraufhin zur Entwicklung einer Hyperlipidämie,doch war letztere bei den fett- und steroidfrei gefütterten Tieren ausgeprägter. Als die Untersucher Ratten zuerst hungern ließen und ihnen dann NTS gaben, stellten sie fest,daß die entstehende Hyperlipidämie bei diesen Ratten stärker war als bei den Ratten,die normal gefüttert worden waren und dann das NTS erhalten hatten.Die Hyperlipidämie ist also endogenen und nicht exogenen Ursprungs.

Barat(7) war wohl der erste,der eine herabgesetzte Ausscheidung der Lipide als Ursache der Hyperlipidämie annahm.Byers und Mit.(29) fanden jedoch bei experimentell nephrotisch gemachten Ratten dieselbe oder eine etwas verminderte Cholesterinausscheidung durch die Leber.Letztere(30) stellten auch fest,daß gesunde Ratten in den Faeces ebensoviel Cholesterin und Gesamtlipide hatten wie nephrotisch gemachte Ratten,und zogen daraus den Schluß,daß die nephrotische Hyperlipidämie nicht auf eine verminderte intestinale Ausscheidung dieser Substanzen bezogen werden kann.

Klinisch wurde ferner eine Hyperlipidämie infolge von Degenerationsvorgängen im Organismus (Epstein 54,55,58; Stepp 215,216; Bürger 26; u.a.)diskutiert.

Sehr früh wurden von etlichen Klinikern Störungen im hormonal-enzymatischen System für die Hyperlipidämie verantwortlich gemacht (Chauffard 37;Klinkert 118 aber Landau 130 und Wacker und Hueck 225,226;Epstein 57,59;u.a.).Lichtenstein und Mit.(136),Page und Mit.(169), Peters und Mit.(172),Recant und Mit.(181) und Cruchard und Mit.(41) konnten jedoch auf Grund ihrer Versuche am Menschen und Rosenman und Mit.(194) in Tierversuchen zeigen,daß die von Epstein(57) postulierte verminderte Schilddrüsenfunktion nicht Ursache der nephrotischen Hyperlipidämie ist.Die von Hahn(87) beobachtete Wirkung des Heparins auf die alimentäre Hyperlipidämie wurde klinisch u.a. von Herzstein und Mit.(90),Seifter und Mit.(207), Nikkilä und Mit.(163) und tierexperimentell von Rosenman und Mit.(186,191,196) in Bezug auf die nephrotische

Hyperlipidämie untersucht.Letztere konnten bei nephrotisch gemachten Ratten durch Heparininjektionen eine gewisse Senkung der Lipide erreichen.Gaben sie zusätzlich Rinderalbumin,so fielen die Lipide stärker ab.Die nephrotische Ratte ist also in der Lage ,die Lipoproteinlipase in normaler Menge freizusetzen.Von Küchmeister (122,123,124) wurde auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen die Nephrose als hypadrenorenale Erkrankung gewertet.

Von klinischer Seite wurde des öfteren eine verstärkte Mobilisation der Lipide zur Erklärung der nephrotischen Hyperlipidämie herangezogen(Epstein 54, 55,58; Bloor 21; Hiller und Mit.111; Ling und Liu 140; Volhard 223; Peters und Mit.173; Thannhauser 220;Corsini 40;u.a.)

In neuerer Zeit ist von etlichen Autoren eine Störung im hypophysär-dienzephalen Gebiet als Ursache der nephrotischen Hyperlipidämie angenommen worden (Nonnenbruch 165,166; Langeron und Mit.132; Brage 24; Erak und Mit.62).

Epstein vertrat die Ansicht,die nephrotische Hyperlipidämie sei Folge einer primären Störung im Eiweißstoffwechsel (57,59,60).Diese Anschauung vertraten später auch Wuhrmann und Wunderly(233 aber 234),Poli (176) und Schettler und Mit.(204).

Nur wenige Autoren erklärten die nephrotische Hyperlipidämie als Folge einer primären Störung im Lipoidstoffwechsel (Löwenthal 142,143; Calvin 32; Galdi und Mit.82;u.a.).

Schließlich seien noch einige Autoren genannt, die verschiedene andere Stoffwechselstörungen zur Erklärung der nephrotischen Hyperlipidämie heranzogen (Bloor 19,20; Munk 158,159,160,161; Fahr 64,65; Maxwell 151; Elwyn 52; Leiter 133,135; Aschoff 4; Knauer 120; Herxheimer 89; Lichtwitz 137; Achard und Mit.1; Aubry 6; Emerson 53; Linneweh u.a.141;Rosenman und Mit.184).

Im einzelnen sei auf die ausführlichen Zusammenfassungen der Literatur bei Frey (75),Svanborg (218), Lagrue (129),Pezold (174),u.a. hingewiesen.

Gegen diese Anschauungen sprechen jedoch wichtige Untersuchungsergebnisse.So gelang es Hackel und Heymann(85,104,106) und Rosenman und Mit.(189) im Modellversuch der Masuginephritis nach beidseitiger Nephrektomie nicht,durch NTS ein nephrotisches Syndrom hervorzurufen.Ferner wurde bei Abklemmung des einen Nierenstiels 30 Minuten lang nach Beginn der NTS-Injektion nur die andere Niere geschädigt.Das sich nun entwickelnde nephrotische Syndrom konnte durch Nephrektomie der Tiere auf der kranken Seite wieder beseitigt werden.So wird man der auf Grund großer Erfahrung gewonnenen Erkenntnis von W.Frey beipflichten müssen:"Man kann mit keinen Eingriffen in den Eiweiß- Fett- Kohlehydratstoffwechsel,durch keine Schädigung innersekretorischer Drüsen,das Krankheitsbild einer Lipoidnephrose erzeugen; wohl aber durch Gifte,welche an der Niere selbst angreifen".

Grundsätzlich ist es nun möglich,daß die bei dem nephrotischen Syndrom auftretende Hyperlipidämie entweder direkt durch eine Fehlleistung der Niere selbst hervorgerufen wird oder daß sie als Folge der durch die Nierenerkrankung bedingten Veränderungen im Eiweißhaushalt etc. entsteht.Damit erhebt sich also die Frage,ob die Niere in den Lipidstoffwechsel direkt aktiv eingreift.Durch die Versuche von Sinclair(208),Jowett(115), Artom und Mit.(2,3),Perlman und Mit.(171),Chargaff und Mit.(36),Weissberger(228),Fischler und Mit.(69),Chaikoff(35),Geyer und Mit.(83) u.a.konnte gezeigt werden, daß ein erheblicher Auf- und Abbau der Lipide in der Niere normalerweise erfolgt.Dieser Lipidmetabolismus der Niere kann aber durch die verschiedensten Schädigungen herabgesetzt werden.

So setzten Wichert und Mit.(229) eine Nierenschädigung durch Schwermetallsalze,indem sie Kaninchen Quecksilber-,Chrom- und Uransalze verabreichten.Sie beobachteten bei der Sublimatvergiftung eine "bedeutende Steigerung der Cholesterinmenge im Blut".Bing und Mit. (16) injizierten Kaninchen Uranylazetat mit dem Erfolg, daß es zu einer mäßigen aber inkonstanten Erhöhung des

Blutcholesterins kam.Heymann(91,92) gab Hunden Sublimat, das in allen Fällen zur Hyperlipidämie führte.Gaben von Kaliumbichromat und Urannitrat führten zum gleichen Ergebnis.Verabreichte er jedoch Tetrachlorkohlenstoff(93), kam es zu einer Hypolipidämie.Wachstein(224) untersuchte die Lipaseaktivität der Nierentubuli nach Uran- und Quecksilbervergiftung und fand sie vermindert in den atrophischen und regenerierenden Zellen der Nieren,die die akute Phase der Intoxikation überstanden hatten.Etwa dieselben Veränderungen zeigte die alkalische Phosphatase. Bauer und Mit.(9,10) spritzten Kaninchen Urannitrat und Kaliumbichromat.Sie stellten eine Hyperlipidämie mit vorwiegender Erhöhung der Fraktion der veresterten Fettsäuren fest.Sarre(201) beobachtete eine Hypercholesterinämie beim Kaninchen nach Sublimat- und Uranylazetatgaben.Keller(117) verabreichte Kaninchen Urannitrat in mehreren kleinen Dosen und wies bei allen Versuchstieren eine deutliche Hypercholesterinämie nach.

Von großem Interesse sind auch die Untersuchungen von Earlam und Mit.(50),die die Nieren operativ freilegten und dann eine Röntgenbestrahlung derselben durchführten.Das Blutcholesterin war während des akuten Stadiums erhöht und fiel auf etwa normale Werte,als die Schäden ins chronische Stadium übergingen.

Eine weitere Art von Nierenschäden setzte Nekludow(162) durch die Ureterligatur.Es kam zu einem progressiven Ansteigen des Blutcholesterins bis zum Tode.Winkler und Mit.(232) unterbanden die Ureteren bei Hunden und Rhesusaffen mit dem Erfolg,daß es zu einer Vermehrung aller Lipidfraktionen des Blutes kam.Wachstein(224) konnte histochemisch nach Ureterligatur eine erhebliche Verminderung der Aktivität der Lipase und alkalischen Phosphatase nachweisen.Auch Diaz(47) und Svanborg(218,219) beobachteten eine Erhöhung der verschiedenen Lipidfraktionen nach Ureterligatur.Letzterer stellte außerdem eine Abnahme der Aktivität der Lipase und Phosphomonoesterase nach entsprechender Ureterligatur der Niere fest.

Zu einem höheren Grad der Cholesterinämie als

die Ureterligatur führte, nach den Versuchen von Nekludow (162), die Nephrektomie, bei der schon Stepp(215) eine Hypercholesterinämie beobachtet hatte. In interessanten Fütterungsversuchen kamen Ludewig und Mit.(145) zu dem Ergebnis, daß durch partielle Nephrektomie die Cholesterintoleranz von Ratten vermindert sei. Heymann(91,92,95) beobachtete nach beidseitiger Nephrektomie ein Ansteigen aller Lipidfraktionen. Nach einseitiger Nephrektomie (93) kam es nur zu einem vorübergehenden Anstieg aller Serumlipide. Winkler und Mit.(232) konnten den Anstieg der Lipide nach beidseitiger Nephrektomie nicht durch Glucosezufuhr verhindern. Auch Diaz und Mit.(46,47) und Svanborg(218,219) beobachteten nach beidseitiger Nephrektomie eine Hyperlipidämie. Letzerer nahm auf Grund seiner Fermentuntersuchungen an, daß die der Nephrektomie folgende Hyperlipidämie durch eine Unterbrechung oder Abnahme der normalen lipidabbauenden Funktionen der Niere bedingt sein könne. Atlas und Mit.(5) und Heymann(95) konnten beim Menschen nach Nephrektomie und nach Sublimatvergiftung keine Hyperlipidämie feststellen. Da jedoch beim Menschen nur funktionell nicht mehr intakte Organe entfernt wurden, können diese Nephrektomien wohl nicht mit denen bei Versuchstieren verglichen werden. Inwieweit die Verhältnisse bei der Sublimatvergiftung bei Tier und Mensch verschieden sind, läßt sich im Augenblick noch nicht übersehen.

Zu einer Unterbrechung der normalen Nierenfunktion führt auch die Ligatur der Nierengefäße, die Johnson und Mit.(114) durchführten. Die Blutlipide stiegen alle an, vor allem die Neutralfettfraktion. Derow und Mit. (43) und Fishberg(73) hatten nämlich nach einer Thrombose der Nierenvenen bei Patienten eine Hypercholesterinämie im Rahmen eines nephrotischen Syndroms beschrieben. Feinerman und Mit.(68) berichteten später von einem ähnlichen Fall.

Auch bei der Masuginephritis fand sich eine verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Lipase in der Niere(Vogt und Mit.222). Sadhu und Mit.(198) stellten eine Verlangsamung des Zitronensäurezyklus in

den Nieren nephrotisch gemachter Ratten fest und erklärten die Hypercholesterinämie bei der experimentellen Nephrose durch einen verminderten renalen Cholesterinabbau.Da jedoch die exogene Zufuhr von Lipiden beim nephrotischen Syndrom,wie die Ernährungsversuche am Menschen und am Tier(s.S. 25) zeigten,nicht zu einem grenzenlosen Anstieg der Blutlipide führt,sondern der Abbau in fast normalem Maße erfolgt,dürfte wohl eine reine Verwertungsstörung der Lipide in der Niere nicht die Ursache der nephrotischen Hyperlipidämie sein.

Man könnte nun die obigen Versuche teilweise auch so deuten,daß die Niere über einen von ihr erzeugten Faktor den Lipidstoffwechsel beeinflußt.Miyazaki (152),Kyo(127) und Katsura(116) beschrieben bei der Untersuchung venösen Nierenblutes eine hormonartige Substanz,welche von Nekludow(162) schon 1925 postuliert worden war.Sie senkte nicht nur bei Normaltieren,sondern auch bei nephrektomierten oder mit Nephritis erkrankten Tieren die Hypercholesterinämie.Chemisch sollte der Stoff ein Sterin sein.Diaz und Mit.(46,47) injizierten Nierenextrakt gleichzeitig mit der Nephrektomie und stellten fest,daß dieser die Hyperlipidämie verhinderte.Damit sahen sie als bewiesen an,daß es sich um eine aus der Niere extrahierbare Substanz handle,die die Lipämie bremse.Bei drei nephrotischen Patienten injizierten Schirosa und Mit.(205) venöses Nierenblut gesunder Patienten und konnten eine Senkung der Hyperlipidämie erreichen,einen Effekt,den sie durch Armvenenblut nicht erzielten.

Die bisher referierten Versuche würden also für das Bestehen eines Faktors sprechen,der in der Lage ist, die nephrotische Hyperlipidämie zu senken.Heymann und Mit.(92) hatten jedoch schon vor der Veröffentlichung von Diaz und Mit.(46,47) bekanntgegeben,daß es ihnen weder durch Rinder- noch Schweinenierenextrakte gelungen sei,die Serumlipide von gesunden oder mit Sublimat vergifteten Hunden zu beeinflussen.Auch Svanborg(218) konnte weder durch Nierenextrakte von Kaninchen,Schweinen oder Meerschweinchen noch durch venöses Nierenblut eine Hyperlipidämie nach Ureterligatur verhindern.Er stellte

ebenfalls keinen Unterschied in der Aktivität der Lipase in der Nierenarterie und Nierenvene fest.Hackel und Heymann(85,104,106) und Rosenman und Mit.(189) konnten auf der anderen Seite zeigen,daß die nephrotische Hyperlipidämie nicht mit derjenigen nach Nephrektomie identisch ist.Nephrektomierten sie Ratten und spritzten ihnen dann das NTS,so kam es nicht zu einer Hyperlipidämie wie bei Vorhandensein von Nierengewebe.Auch führten ein- oder beidseitige Nephrektomie bei nephrotischen Tieren nicht zu einem Anstieg,sondern zu einer Abnahme der Blutlipide.Es muß sich also im Falle der nephrotischen Hyperlipidämie um einen Faktor handeln,der im Zusammenhang mit der Niere steht.Er bewirkt eine Erhöhung des Blutlipidspiegels und entsteht wahrscheinlich durch eine Irridation der Tubulusepithelien(Moench und Mit.154). Die bisherigen Versuche,diesen Faktor darzustellen (Rosenman 188),dürften wohl an der Tatsache gescheitert sein,daß er einerseits im venösen Nierenblut wahrscheinlich nur in geringster Konzentration(bedingt durch die starke Durchblutung der Nieren) vorhanden ist und andererseits diese geringe Menge bei einer Blutübertragung nur zu einer Erhöhung der Lipidkonzentration führt,die schon durch die Übertragung als solche bedingt sein kann.

Auch die Versuche von Marsh und Drabkin(48,146, 147) und Saffran und Mit.(199),die zu Beginn der experimentellen Nephrose eine erhöhte Synthese der Lipide in der Leber feststellten,werden leicht verständlich, wenn man das Vorhandensein eines hyperlipidämie-erzeugenden Faktors annimmt.In späteren Stadien ist jedoch die Lipidsynthese in der Leber gegenüber der Norm eher herabgesetzt(vgl. auch London und Mit.144).Zu dem letzteren Ergebnis waren auch Byers und Mit.(28,29) gekommen.Sie hatten in Vorversuchen(27) festgestellt,daß das Gallencholesterin in einem bestimmten festen Verhältnis zur Gesamtmenge des synthetisierten Lebercholesterin steht. So maßen sie das Gallencholesterin als bekannte Fraktion des Gesamtcholesterins.Es zeigte sich,daß die Gallenmenge nephrotisch gemachter Ratten zwar größer,die

Cholesterinkonzentration aber geringer war,so daß die gesamte Cholesterinmenge die gleiche oder sogar etwas vermindert war.Diese herabgesetzte Synthese der Lipide in der Leber findet vielleicht ihre Erklärung darin,daß es sich bei diesem Faktor nur um einen Stoff handelt, der den Lipidspiegel je nach ausgeschütteter Menge auf ein bestimmtes Niveau erhöht,nicht jedoch zu einer grenzenlosen Hyperlipidämie führt.Diese Annahme findet ihre Bestätigung in den Versuchen von Heymann und Mit.(102, 103),die nephrotisch gemachten Ratten Trilaurin und Kokosnußöl injizierten und eine normale Abbaurate derselben fanden.In diese Richtung sprechen auch die oben schon erwähnten Ernährungsversuche(s.S. 25).

Neben der eben skizzierten primär renalen Erklärungsmöglichkeit der nephrotischen Hyperlipidämie kommen vielleicht noch andere in Frage.Eine große Anzahl von Experimenten weist darauf hin,daß schon einzelne beim nephrotischen Syndrom auftretende Symptome eine Hyperlipidämie im Gefolge haben.Da die Albuminurie zu den auffälligsten Symptomen des nephrotischen Syndroms gehört,lag es nahe,die sich entwickelnde Hypoproteinämie als Folge der renalen Eiweißausscheidung anzusehen. (u.a. Gainsborough 81).Die Hypoproteinämie und Dysproteinämie führt aber,wie klinisch(Bennhold 13;u.a.) und tierexperimentell in Aderlaß- und Plasmapheresever-suchen(s.S. 3) gezeigt werden konnte,zu einer Hyperlipidämie.Fishberg und Fishberg(70,71,72) versuchten diese Erscheinung als Kompensationsmaßnahme zur Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes zu erklären,eine Annahme,die jedoch von Popják und Mit.(177,178) widerlegt werden konnte.Es erhebt sich jedoch überhaupt die Frage,ob der auf die Eiweißverarmung folgende Anstieg der Serumlipide bei diesen Eiweißentzugversuchen demjenigen der nephrotischen Hyperlipidämie entspricht. Während bis in die jüngste Zeit immer wieder von einem umgekehrt proportionalen Verhältnis der Blutlipide zu den Bluteiweißkörpern beim nephrotischen Syndrom des Menschen berichtet wurde(Epstein 61; Bell 12; Thomas und Mit. 221; Sarre 201,202; Slater 209; Lagrue 128;

Baxter und Mit.11; u.a.) fanden viele Autoren(Daniels 42; Lichtenstein und Mit.136; Bing und Mit.17;Page und Mit. 168; Peters und Mit.172; Heymann und Mit.94; Corsini 40; u.a.) keine Beziehung zwischen diesen Serumbestandteilen. So untersuchte man diese Beziehung mit Hilfe der experimentellen Nephrose.Farr und Mit.(66) beobachteten auch bei sehr niedrigem Serumeiweißspiegel oft keine erhebliche Hyperlipidämie.Heymann und Mit.(100) fanden bei dem Studium der Serumveränderungen ganz zu Beginn der experimentellen Nephrose,daß die Hyperlipidämie sich vor oder wahrscheinlich zusammen mit der Hypoproteinämie entwickelte.In sehr interessanten Versuchen pflanzten Rosenman und Mit.(189,190) bei Ratten den rechten Ureter in die V.cava inf. ein und setzten die linke Niere durch Gefäß- und Ureterabschnürung außer Funktion.Auf diese Weise verhinderten sie den Verlust von Eiweiß durch den Harn.Anschließend spritzten sie den Tieren NTS.Jetzt entwickelte sich keine Hypercholesterinämie.Gaben sie andererseits nephrotisch gemachten Ratten Albumin intravenös,so wurde ebenfalls ein Anstieg der Lipide verhindert.Entscheidend war nicht die zugeführte Albuminmenge, sondern die Aufrechterhaltung eines konstanten Albuminspiegels im Blut(192).Umgekehrt führte eine vor der NTS-Injektion erzeugte Hypalbuminämie zu einem stärkeren Anstieg der Serumlipide nach der Gabe des NTS.So nahmen die Autoren an,daß der Verlust einer oder mehrerer Plasmasubstanzen durch den Harn die Hyperlipidämie zur Folge hat.Heymann und Mit.(108,110) konnten jedoch in Nachuntersuchungen zeigen,daß bei ihren Ratten keine konstante Beziehung zwischen der Hypalbuminämie und der Hyperlipidämie bestand und daß bei nephrotisch gemachten Ratten die intraperitoneale Zufuhr von nichteiweißhaltigem Rattenurin die Hyperlipidämie ebenso regelmäßig und deutlich senkte wie die proteinhaltigen Urine nephrotischer Tiere.

In den eigenen Versuchen fand sich bei den überlebenden Hunden etwa zur Zeit der stärksten Hyperlipidämie auch der niedrigste Serumeiweiß- und Serumalbuminspiegel.Bei zwei ad exitum gekommenen Tieren war die

ausgeschiedene Eiweißmenge bei demjenigen größer,bei dem die finale Hyperlipidämie ausgeprägter war.Andererseits waren die Gesamteiweißwerte im Serum bei den ad exitum gekommenen Tieren final etwa im Bereich der Norm bei extrem erhöhten Serumlipidspiegel.Dieses besagt aber für sich allein noch nichts,weil ja nicht gleichzeitig das Plasmavolumen und der Hämatokrit bestimmt wurde.Ein normaler Gesamteiweißwert wäre ja bei einer gewissen praefinalen Bluteindickung möglich.

Gegen eine einfache Relation zwischen der Hypalbuminämie bzw. Hypoproteinämie und der Hyperlipidämie spricht jedenfalls sicher,daß in den eigenen Versuchen keine konstante Beziehung weder zwischen dem relativen noch absoluten Serumalbuminspiegel einerseits und dem Serumlipidspiegel andererseits festgestellt werden konnte(Abbildung 3 Seite 20,vgl. auch Pezold 175).So wird man der Hypalbuminämie und der Hypoproteinämie bei dem nephrotischen Syndrom höchstens eine gewisse lipidspiegelerhöhende Wirkung zubilligen,sie jedoch nicht als alleinige Ursache der Hyperlipidämie anerkennen können.

Außer zur Hypoproteinämie und Hypalbuminämie ist der Verlust eines Klärfaktors(Rosenman und Mit.193; u.a.) als Ursache der Hyperlipidämie diskutiert worden, ohne daß bis heute eindeutige Beziehungen nachgewiesen werden konnten.

Es erhebt sich weiter die Frage,von wo denn die großen Mengen an Lipiden ins Blut gelangen.Es kann heute als sicher gelten,daß die Leber bei der Regulierung der Serumlipidkonzentrationen wohl die Hauptrolle spielt,zumindestens was das Cholesterin und die Phospholipoide anlangt.Es dürfte sich um einen homoiostatischen Regulationsmechanismus handeln und man kann annehmen,daß der oben erwähnte hyperlipidämie-erzeugende Faktor wohl normalerweise in der Leber angreift.

Für diese Auffassung sprechen eine Reihe wichtiger Tierexperimente.Nach subtotaler Hepatektomie erfolgte auf NTS-Injektionen eine wesentlich geringere Hyperlipidämie(Heymann 105,Rosenman 188).Heymann und Mit. (108,109) stellten im Gegensatz zu Rosenman und Mit.

(187,195) bei nephrotischen Ratten einen stark erniedrigten Leberlipidgehalt fest.Friedman und Mit.(80) fanden, daß der Anstieg der Lipide in der Leberlymphe bei den nephrotischen Ratten mit der Erhöhung der Serumlipide nicht Schritt hält.Führt man andererseits bei nephrotischen Ratten mit Äthionin(Heymann und Mit.107; Rosenman 188),einem universellen Kapillargift,eine Leberschädigung herbei(vgl. Feinberg und Mit.67),so kommt es zum Abfall der nephrotischen Hyperlipidämie und zum Anstieg der Leberlipide.Wenn hier sicher auch ein anderer Mechanismus in Funktion tritt,so zeigt doch auch dieser Versuch,welche Bedeutung wir der Leber für die Aufrechterhaltung des Lipidspiegels im Blut zumessen müssen.

Careddu(33) stellte in experimentellen Untersuchungen an der nephrotisch gemachten Ratte eine regenerative und eine degenerative Schädigung der Leberzellen fest.Funktionell zeigte die Leberzelle zunächst anscheinend eine gesteigerte Aktivität und später Erschöpfungszeichen.Diese Ergebnisse stimmen gut mit denen von Drabkin und Marsh (48,146,147) und Saffran und Mit.(199) überein,die zu Beginn der experimentellen Nephrose eine erhöhte Synthese an Lipiden in der Leber, später jedoch eine Herabsetzung derselben feststellten (s.S. 32).

Bisher wurde die Hyperlipidämie als eine ganzheitliche Größe gesehen.Da nun aber - wie auch die eigenen Versuche eindeutig zeigten - es zu erheblichen Verschiebungen im Verhältnis der einzelnen Lipidfraktionen zueinander im Verlaufe der experimentellen Nephrose kommt,muß die Frage gestellt werden,ob die oben schon genannten pathogenetischen Mechanismen auf eine Lipidfraktion primär einwirken und die anderen Fraktionen dann im Gefolge ansteigen oder ob sie primär an allen Lipidfraktionen gleichzeitig angreifen.Die Schwierigkeit der Beantwortung dieser Frage liegt darin begründet,daß bis heute über die Wechselbeziehung der einzelnen Lipide nur wenig bekannt ist.Versuche von Byers und Mit.(31) konnten zeigen,daß eine Erhöhung der Phospholipoide eine Erhöhung des Serumcholesterins nach sich

zieht.Auch führt die Zufuhr von Neutralfetten und Lezithin,wie aus den Versuchen von Friedman und Mit.(78,79) hervorgeht,zu einer Hypercholesterinämie.Da nun beim nephrotischen Syndrom von allen Lipidfraktionen nur die Cholesterinfraktion nach den eigenen Versuchen eine Zunahme erfuhr(vgl. auch Baxter und Mit.11; Corsini 40), die vor allem die Esterfraktion betraf(vgl. auch Lichtenstein und Mit.136 im Gegensatz zu Goldbloom und Mit.84), während einige Untersucher keine prozentualen Veränderungen derselben sahen(Widal und Mit.231; Page und Mit.168; Thomas und Mit.221;u.a.),wird man wohl hier den Angriffspunkt der hyperlipidämie-erzeugenden Mechanismen sehen dürfen.

Relativ große Einigkeit besteht über die prozentuale Verminderung der Phospholipoide(Kürten 125; Corsini 40; Deuel 44;Goldbloom und Mit.84; eigene Versuche im Gegensatz zu Peters und Mit.172; Rosenman und Mit.193).

Häufig wird von einer extremen Zunahme der Neutralfette berichtet(Thomas und Mit.221; Rosenman und Mit. 193;Goldbloom und Mit.84; u.a.).Wesentlich erscheint hierbei der Hinweis,daß nur die prozentuale und nicht die absolute Zunahme gewertet werden darf.So findet man in vielen Fällen,daß die Neutralfette gar nicht die Zunahme erfuhren,die ihnen auf Grund der absoluten Zahlenwerte zugedacht wurde.In den eigenen Versuchen zeigten sie kein eindeutiges Verhalten.

Man sollte außerdem in diesem Zusammenhang noch bedenken,daß in dem Falle des Vorhandenseins mehrerer pathogenetischer Mechanismen,die die Hyperlipidämie hervorrufen,diese an verschiedenen Lipidfraktionen angreifen könnten.So wäre das in der Literatur teilweise so unterschiedlich beschriebene prozentuale Verhältnis der Lipidfraktionen zueinander je nach dem Überwiegen eines Mechanismus verständlich.Beispielsweise berichteten Rosenman und Mit.(193),daß bei nephrotisch gemachten Ratten auf die Albumininfusion hin die Triglyceride am stärksten abfielen.

Für die Entstehung der Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom wären also folgende Mechanismen verantwortlich zu machen:

Das krankmachende Agens greift sowohl an den Glomeruli als auch an den Tubuluszellen an. Es kommt nun zur massiven Proteinurie, da mehr Eiweiß den geschädigten Glomerulus verläßt als von den Tubuluszellen rückresorbiert werden kann. Die durch die Proteinurie entstandene Hypalbuminämie bzw. Hypoproteinämie ist jedoch nicht alleine in der Lage, die entstehende Hyperlipidämie zu erklären.

Man könnte daran denken, daß die Reabsorption so großer Protein- und Lipidmengen zu einer Überlastung der Tubuluszellen in mechanischer und funktioneller Hinsicht führt. Dieser Vorgang könnte, zusammen mit der Einwirkung der primären Noxe, dazu führen, daß den Tubuluszellen für die Verstoffwechselung und Weitergabe der Triglyzeride an die Tubulusgefäße zu wenig Cholesterin zur Verfügung steht, das die reabsorbierten Fettsäuren in Esterbindung abtransportieren könnte. Es käme nun zur Ausschüttung eines hypercholesterinämie-erzeugenden Faktors, der - ähnlich dem Goldblattmechanismus - zu einer besseren Versorgung der Tubuluszellen mit diesem Stoff führt. Die anderen Lipide steigen als Folge der Hypercholesterinämie an, die Triglyceride außerdem noch durch die entstehende Hypalbuminämie und Hypoproteinämie.

Natürlich kann diese Auffassung nur eine Arbeitshypothese darstellen, da das bisher vorgelegte experimentelle Material einschließlich der vorliegenden Untersuchungen als Beleg für diese Anschauung noch unzureichend ist.

D. Zusammenfassung

Es wurden sechs Hunde mit nephrotoxischem Serum (NTS) gespritzt und so eine experimentelle Nephrose erzeugt.Die Hunde boten das Bild einer starken Hyperlipidämie und die sonstigen in der Humanmedizin bekannten Symptome des nephrotischen Syndroms.Die pathogenetischen Zusammenhänge werden diskutiert.Die bisher vorliegenden Ergebnisse reichen nicht aus,eine einheitliche Theorie für die Pathogenese der nephrotischen Hyperlipidämie aufzustellen.An Hand der eigenen Untersuchungsergebnisse wird eine Arbeitshypothese vorgelegt.

Verzeichnis der Literatur

1. Achard,C. et M.Bariety:La lipoidose renale.(Die Nierenlipoidose).(Athen,Sitzg.v.15.-18.4.1936). Verh.3.internat.Kongr.vergl.Path.1,Abt.f.Med.,307-324 (1936). Zit.nach Kongr.Zbl.inn.Med.89,348 (1937)

2. Artom,C.,G.Sarzana,C.Perrier,M.Santangelo,E.Segrè:Rate of 'organification' of phosphorus in animal tissues. Nature(London) 139,836 - 837 (1937)

3. Artom,C.,G.Sarzana,C.Perrier,M.Santangelo,E.Segrè: Phospholipid synthesis during fat absorption. Nature(London) 139,1105 - 1106 (1937)

4. Aschoff,L.:Über Nierenerkrankungen mit Brightschem Symptomenkomplex. Med.Klin.23,1477 - 1480 (1927)

5. Atlas,D.H.,M.M.Cash and M.M.Kirschen:Serum lipids following nephrectomy and in mercuric chloride poisoning. Amer.J.Clin.Path.19,962 - 965 (1949)

6. Aubry,G.,A.Portier,C.Boulard et J.Massonat:Néphrose lipoïdique et stéatose hépatique. Bull.Soc.méd.hôp.Paris 67,636 - 643 (1951)

7. Barat,J.:Über Hypercholesterinämien. Wien.klin.Wschr.36,221 - 223 (1923)

8. Barker,M.H. and E.J.Kirk:Experimental edema(nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. Arch.Int.Med.,Chicago 45,319 - 346 (1930)

9. Bauer,F.C.,G.C.Johnson,L.Carbonaro and E.F.Hirsch: Changes in the serum lipids of rabbits with acute uranyl nitrate poisoning. Arch.Path.,Chicago 51,441 - 445 (1951)

10. Bauer,F.C.,E.F.Hirsch,L.Carbonaro and G.C.Johnson: Potassium dichromate poisoning and repeated poisoning with uranyl nitrate.Effect on serum lipids of rabbits. Arch.Path.,Chicago 56,135 - 141 (1953)

11. Baxter,J.H.,H.C.Goodman and R.J.Havel:Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. J.Clin.Invest. 39,455 - 465 (1960)

12. Bell,E.T.:Renal diseases. Lea & Febiger,Philadelphia,1947.

13. Bennhold,H.:Kongenitale Defektdysproteinämien in:Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.62,657 - 667 (1956)

14. Beumer,H.:Über nephrotische Hypercholesterinämie und die Frage ihrer diätetischen Beeinflußbarkeit. Arch.Kinderhk.,Stuttgart 68,105 - 117 (1921)

15. Bing,H.I. und H.Heckscher:Untersuchungen über Lipämie. Biochem.Zschr.149,79 - 99 (1924)

16. Bing,H.I.,H.Heckscher an J.Jessen: Acta path.et microbiol.Scandinav.2,234 (1925) zit. nach (9).

17.Bing,J. and U.Starup:Investigations on hyperlipemia and cholesterinuria.
Acta med.Scand.86,12 - 21 (1935)

18.Blackall,J.:Observations on the nature and cure of dropsies. Philadelphia. J.Webster,1825.
zit. nach (32)

19.Bloor,W.R.:The blood lipoids in nephritis.
J.Biol.Chem.,Baltimore 31,575 - 583 (1917)

20.Bloor,W.R.:The blood lipoids in nephritis.
Amer.J.Physiol. 42,586 (1917)

21.Bloor,W.R.:Lipemia.
J.Biol.Chem.,Baltimore 49,201 - 227 (1921)

22.Bönniger,M.:Ueber die Methode der Fettbestimmung im Blut und den Fettgehalt des menschlichen Blutes.
Zschr.klin.Med. 42,65 - 71 (1901)

23.Boggs,T.R. and R.S.Morris:Experimental lipemia in rabbits.
J.Exper.Med.11,553 - 560 (1909)

24.Brage,D.:Nefrosis lipoidea y diencefalo.Conceptos sobre patogênesis y patolisis.
Sem.méd.,B.Aires 101,295 - 298 (1952)

25.Bright,R.:Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cures of diseases by reference to morbid anatomy. London,1827.
zit. nach (218)

26.Bürger,M.:Der Cholesterinhaushalt beim Menschen.
Erg.inn.Med.34,583 - 701 (1928)

27.Byers,S.O. and M.Friedman:Production and excretion of cholesterol in mammals.VII.Biliary cholesterol:increment and indicator of hepatic synthesis of cholesterol.
Amer.J.Physiol.168,297 - 302 (1952)

28.Byers,S.O.,M.Friedman and R.H.Rosenman:Review:On the regulation of blood cholesterol.
Metabolism,Baltimore 1,479 (1952)

29.Byers,S.O.,M.Friedman and R.H.Rosenman:Hepatic synthesis of cholesterol in nephrotic rats.
Amer.J.Physiol.178,327 - 330 (1954)

30.Byers,S.O.,R.H.Rosenman and M.Friedman:Intestinal excretion of cholesterol and total lipids by the nephrotic rat.
Amer.J.Physiol.182,73 - 74 (1955)

31.Byers,S.O. and M.Friedman:Independence of phosphatide induced hypercholesteremia and hepatic function.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,N.Y.92,459 - 462 (1956)

32.Calvin,J.K. and A.H.Goldberg:Cholesterol and edema. Their relationship in a group of children presenting the nephrotic syndrome.
Amer.J.Dis.Child.41,1066 - 1080 (1931)

33.Careddu,P.:Correlazioni epato - renali nella sindrome nefrosica.
Pediatra (Napoli) 65,112 - 133 (1957)
zit. nach Zbl.ges.Kinderhk.61,334 - 335 (1957)

34.Cavelti,P.A. and E.S.Cavelti:Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis.
Arch.Path.,Chicago 40,163 - 172 (1945)

35.Chaikoff,I.L.:The application of labeling agents to the study of phospholipid metabolism.
Physiol.Rev.,Baltimore 22,291 - 317 (1942)

36.Chargaff,Olson and Parkington:The formation of phosphatides in the organism under normal and pathological conditions.
J.of biol.Chem.134,505 (1940) zit. nach (75)

37.Chauffard:Pathogénie des rétinites albuminuriques.
Sem.méd.,Paris 32,193 -196 (1912)

38.Christison,R.:On granular degeneration of the kidneys.
Philadelphia,1839. zit. nach (218)

39.Cleve,H. und F.Hartmann: Zur Entstehung von Nephrosen durch Plasmapherese am Hund.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.223,198 - 202 (1954)

40.Corsini,G.:Le alterazioni lipemiche nelle nefropatie glomerulari e loro patogenesi.
Rass.fisiopat.,Pisa 27,910 - 932 (1955)

41.Cruchard,S.,C.Mahaim,B.Scazziga et A.Vanotti:Fonction thyroidienne et néphrose lipoïdique.
Schweiz.med.Wschr.84,478 - 481 (1954)

42.Daniels,W.B.:Plasma-lipoids in renal disease.
Brit.J.Exper.Path.6,283 - 290 (1925)

43.Derow,H.A.,M.J.Schlesinger and H.A.Savitz:Chronic progressive occlusion of the inferior vena cava and the renal and portal veins - with the clinical picture of the nephrotic syndrome: report of a case,with a review of the literature.
Arch.Int.Med.,Chicago 63,626 - 647 (1939)

44.Deuel,H.J.Jr.:The Lipids.Their chemistry and biochemistry. Vol. II.Biochemistry,digestion,absorption,transport and storage. Interscience Publishers Inc.New York,1955.

45.Diaz und Castro-Mendoza:The role of the kidney in fat metabolism. Bull.Inst.Med.Res.,Madrid 1,1 (1948)
zit. nach (75)

46.Diaz,J.C. y H.Castro Mendoza:La intervencion del riñon en el metabolismo de la grasa.
Rev.méd.espan.29,84 - 89 (1948)

47.Diaz,J.C.:Nature et signification de la dite néphrose chronique ou lipoïdique.
Schweiz.med.Wschr.80,965 - 969 (1950)

48.Drabkin,D.:Lipoprotein metabolism.A.In experimental nephrotic syndrome.1.Metabolic channelling.
in:Proceedings of the seventh annual conference on the nephrotic syndrome.The National Nephrosis Foundation, Inc. 143 E. 35th. St.,New York,N.Y. (1956)

49. Durrum, E.L., M.H. Paul and E.R.B. Smith: Lipid detection in paper electrophoresis. Science (Lancaster, Pa.) 116, 428 - 430 (1952)

50. Earlam, M.S.S. and A. Bolliger: Experimental renal disease produced by x-ray. J. Path. & Bact. 34, 603 (1931) zit. nach (10)

51. Edelmann, F.: Über die Ursache und Entstehung der Aderlaßlipämie. Zschr. exper. Med. 30, 221 -239 (1922)

52. Elwyn, H.: The pathogenesis of lipoid nephrosis. Arch. Int. Med., Chicago 38, 346 - 359 (1926)

53. Emerson, K. Jr., M. Roche, S.S. Kahn, H.W. Moser and D. Jenkins: Observations on the mechanism of the hyperlipemia in the nephrotic syndrome. J. Clin. Invest. 30, 637 - 638 (1951)

54. Epstein, A.A.: Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis: method for its alleviation. Amer. J. Med. Sc. 154, 638 - 647 (1917)

55. Epstein, A.A. and M.A. Rothschild: Concerning the lipoids of the blood in renal conditions, with special reference to the cholesterol content. Amer. J. Physiol. 42, 586 - 587 (1917)

56. Epstein, A.A.: The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis). J. Amer. Med. Ass. 69, 444 - 447 (1917)

57. Epstein, A.A. and H. Lande: Studies on blood lipoids. I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. Arch. Int. Med. 30, 563 - 577 (1922)

58. Epstein, A.A.: Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis. Amer. J. Med. Sc. 163, 167 - 186 (1922)

59. Epstein, A.A.: Thyroid therapy and thyroid tolerance in chronic nephrosis. J. Amer. Med. Ass. 87, 913 - 918 (1926)

60. Epstein, A.A.: Über Diabetes albuminuricus, die sogenannte chronische Nephrose. Arch. Verdauungs. Krkh. 44, 31 - 55 (1928)

61. Epstein, A.A.: The nephroses. Bull. N.Y. Acad. Med. 13, 621 - 644 (1937)

62. Erak, P. et N. Skrivanéli: Sür la pathogénie neuro-endocrinienne de la néphrose lipoïdique. Arch. franç. Pediatr. 12, 515 - 523 (1955) zit. nach Zbl. ges. Kinderhk. 54, 344 - 345 (1955)

63. Erben, F.: Studien über Nephritis. Zschr. klin. Med. 50, 441 - 463 (1903)

64. Fahr, Th.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Herausgegeben von F. Henke und O. Lubarsch. VI. Bd. 1. Teil S. 156 - 472 Springer, Berlin, 1925.

65. Fahr, Th.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Herausgegeben von O. Lubarsch und F. Henke. Schriftleitung R. Rössle. VI. Bd. 2 Teil, S. 807 - 958 Springer, Berlin, 1934.

66. Farr, L.E., J.E. Smadel and R.F. Holden Jr.: Observations on occurrence of lipemia in rats with nephrotoxic nephritis. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 51, 178 - 179 (1942)

67. Feinberg, H., L. Rubin, R. Hill, C. Entenman, I.L. Chaikoff: Reduction of serum lipides and lipoproteins by ethionine feeding in the dog. Science 120, 317 - 318 (1954)

68. Feinerman, B., E.C. Burke and R.C. Bahn: The nephrotic syndrome associated with renal vein thrombosis. J. Pediatr., S. Louis 51, 385 - 391 (1957)

69. Fischler, Tarmog, Perlman and Chaikoff: The synthesis and breakdown of liver phospholipid in vitro with radioactive phosphorus as indicator. J. of biol. Chem. 141, 809 (1941) zit. nach (75)

70. Fishberg, E.H. und A.M. Fishberg: Chemische Zusammensetzung des Blutes bei der Lipämie nach Blutung. Biochem. Zschr. 195, 20 - 27 (1928)

71. Fishberg, E.H. and A.M. Fishberg: The mechanism of the lipemia of bleeding. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 25, 296 - 299 (1928)

72. Fishberg, E.H.: The relations of the serum proteins and lipids to the osmotic pressure. J. Biol. Chem., Baltimore 81, 205 - 214 (1929)

73. Fisberg, A.M.: Hypertension and nephritis. Fourth Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1944.

74. Fouts, P.J., A.C. Corcoran and I.H. Page: Observations on the clinical and functional course of nephrotoxic nephritis in dogs. Amer. J. Med. Sc. 201, 313 - 326 (1941)

75. Frey, W.: Nephrosen. in: Handbuch der inneren Medizin 8. Bd. 4. Aufl. 1951 S. 355 - 505 Springer, Berlin Herausgegeben von G.v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk.

76. Frey, W.: Nephritis, Nephrose. in: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 125 - 144 (1952)

77. Friedman, M., R.H. Rosenman and S.O. Byers: The role of exogenous lipids in the hyperlipemia and hypercholesteremia of nephrotic rats. J. Clin. Invest. 33, 1103 - 1105 (1954)

78. Friedman, M. and S. Byers: Role of hyperlipemia in the genesis of hypercholesteremia. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 90, 496 - 499 (1955)

79. Friedman, M. and S.O. Byers: Role of hyperphospholipidemia and neutral fat increase in plasma in the pathogenesis of hypercholesteremia. Amer. J. Physiol. 186, 13 - 18 (1956)

80. Friedman,M.,R.H.Rosenman and S.O.Byers:Lipid and cholesterol content of hepatic lymph in experimental nephrosis.
Amer.J.Physiol.190,180 - 182 (1957)

81. Gainsborough,H.:A study of so-called lipoid nephrosis.
Quart.J.Med.23,101 - 127 (1929)

82. Galdi,F.,C.Cassano:Folia Med.14,23 (1928) zit.nach (40)

83. Geyer,R.P. and M.Cunningham:Metabolism of fatty acids in vitro,studied with odd and even members of the $RC^{14}OOH$ series.
J.Biol.Chem.,Baltimore 184,641 - 646 (1950)

84. Goldbloom,A.A.,H.B.Eiber and L.J.Boyd:Clinical studies of blood lipid metabolism. X.Serum lipid partitions in metabolic diseases.
Amer.J.Gastro-Enterol.22,27 - 41 (1954)

85. Hackel,D.B. and W.Heymann:Role of kidney in the hyperlipemia of nephrotoxic renal disease in rats.
Fed.Proc.12,389 (1953)

86. Hahn,A. und E.Wolff:Über das Verhalten des Cholesterins im Blute von Nierenkranken.
Zschr.klin.Med.92,393 - 405 (1921)

87. Hahn,P.F.:Abolishment of alimentary lipaemia following injection of heparin.
Science 98,19 (1943) zit nach (174)

88. Hartmann,F. und G.Schulze:Eiweiß- und Lipoidveränderungen im Serum bei Nierenerkrankungen.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.58,300 - 304 (1952)

89. Herxheimer,G.:Grundriss der pathologischen Anatomie.
München,Verlag von J.F.Bergmann,1932.

90. Herzstein,J.,C.-I Wang and D.Adlersberg:Effect of heparin on plasma lipid partition in man:Studies in normal persons and in patients with coronary atherosclerosis,nephrosis and primary hyperlipemia.
Ann.Int.Med.40,290 - 306 (1954)

91. Heymann,W.:Renal hyperlipemia in dogs.
Science 96,163 - 164 (1942)

92. Heymann,W. and E.C.Clark:Pathogenesis of nephrotic hyperlipemia.
Amer.J.Dis.Child.70,74 - 82 (1945)

93. Heymann,W. and B.Sekerak:"Renal hyperlipemia" in dogs and rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.60,276 - 279 (1945)

94. Heymann,W. and V.Startzman:Lipemic nephrosis.
J.Pediatr.,S.Louis 28,117 - 133 (1946)

95. Heymann,W.:Further studies on renal hyperlipemia.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y.66,82 - 86 (1947)

96. Heymann,W. and H.Z.Lund:Lipemic nephrosis in rats.
Science 108,448 - 449 (1948)

97. Heymann,W. and H.Z.Lund:Nephrotic syndrome in rats. Pediatrics 7,691 - 706 (1951)

98. Heymann,W. and D.B.Hackel:Early development of anatomical and blood chemistry changes in nephrotic renal disease in rats. Fed.Proc.10,358 - 359 (1951)

99. Heymann,W.,H.Z.Lund and D.B.Hackel:The nephrotic syndrome in rats;with special reference to the progression of the glomerular lesion and to the use of nephrotoxic sera obtained from ducks. J.Laborat.Clin.Med.,S.Louis 39,218 - 224 (1952)

100. Heymann,W. and D.B.Hackel:The early development of anatomic and blood chemistry changes in the nephrotic syndrome in rats. J.Laborat.Clin.Med.,S.Louis 39,429 - 436 (1952)

101. Heymann,W.:III.Nephrotic syndrome induced by injection of anti-kidney serum.Methods in medical research. Vol. 5, Chicago 1952, The Year Book Publishers,Inc.,pp.264 - 267 . zit. nach (217)

102. Heymann,W.,D.B.Hackel and L.W.Matthews:Fat metabolism and role of liver in the hyperlipemia of nephrotoxic renal disease in rats. Fed.Proc.12,391 (1953)

103. Heymann,W.,L.W.Matthews,J.Lemm,P.Olynyk,M.Salehar and C.Gilkey:Fat metabolism in nephrotic hyperlipemia. Metabolism 3,27 - 31 (1954)

104. Heymann,W.:The experimental nephrotic syndrome in animals. in:Proceedings of the fifth annual conference on the nephrotic syndrome. Sponsored by the National Nephrosis Foundation,Inc.,New York,N.Y.1954 Seite 108 - 134.

105. Heymann,W. and D.B.Hackel:Role of liver in pathogenesis of experimental nephrotic hyperlipemia. Metabolism 4,258 - 263 (1955)

106. Heymann,W. and D.B.Hackel:Role of kidney in pathogenesis of experimental nephrotic hyperlipemia in rats. Proc.Soc.Exper.BiolMed.,N.Y. 89,329 - 332 (1955)

107. Heymann,W. and D.B.Hackel:Effect of ethionine on blood and depot lipids in experimental nephrotic hyperlipemia. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 92,41 - 43 (1956)

108. Heymann,W.:Nephrotic renal disease in dogs.Pathogenesis of nephrotic hyperlipemia. in:Proceedings of the eighth annual conference on the nephrotic syndrome. Seite 89 - 92,95 - 101. Sponsored by the National Nephrosis Foundation,Inc. 143 E 35th St.,New York,N.Y. 1957

109. Heymann,W. and D.B.Hackel:Hepatic and extrahepatic depot lipids in rats with experimental nephrotic hyperlipemia. Metabolism,Baltimore 6,169 - 174 (1957)

110. Heymann,W.,G.Nash,C.Gilkey and M.Lewis:Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia.
J.Clin.Invest.37,808 - 812 (1958)

111. Hiller,A.,G.C.Linder,C.Lundsgard and D.D.van Slyke: Fat metabolism in nephritis.
J.Exper.Med.39,931 - 955 (1924)

112. Horiuchi,Y.:Studies on blood fat. II.Lipemia in acute anemia.
J.Biol.Chem.44,363 - 379 (1920)

113. Jencks,W.P.,E.L.Durrum and M.R.Jetton:Paper electrophoresis as a quantitative method:The staining of serum lipoproteins.
J.Clin.Invest.34,1437 - 1448 (1955)

114. Johnson,G.C.,F.C.Bauer,E.F.Hirsch and L.Carbonaro: Lipemia of rabbits following unilateral occlusion of the renal vessels.
Arch.Path.,Chicago 52,115 - 118 (1951)

115. Jowett,M. and J.H.Quastel:CCLVII.Studies in fat metabolism. III. The formation and breakdown of acetoacetic acid in animal tissues.
Biochem.J.,London 29,2181 - 2191 (1935)

116. Katsura,S.,Z.Yosizumi,K.Nanba und R.Kobayasi:Beitrag zur Kenntnis der Genese der Hyperlipoidämie bei der Nephrose.
Tohoku J.exper.Med.34,345 - 356 (1938)
zit. nach Kongr.zbl.inn.Med.98,685 - 686 (1939)

117. Keller,H.:Blutcholesterin,Albuminurie und histologische Veränderungen bei einer chronischen Vergiftung mit Urannitrat am Kaninchen.Ein Beitrag zur Frage der experimentellen Nierenerkrankungen.
Helvet.med.acta 20,157 - 205 (1953)

118. Klinkert,D.:Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel.
Berliner klin.Wschr.50,820 - 825 (1913)

119. Kluthe,R.:Experimentelle Beiträge zur Pathogenese des "Nephrotischen Syndroms". I.Mitteilung. Die Dysproteinämie und Hypercholesterinämie bei experimentellem chronischen Eiweißentzug durch Plasmapherese bei Kaninchen.
Zschr.exper.Med.130,613 - 619 (1959)

120. Knauer,H.:Ist die Nephrose eine Nierenerkrankung?
Med.Klin.23,862 - 866 (1927)

121. Koch,W. und G.Heim:Die Haltung und Zucht von Versuchstieren. Ferdinand Enke,Stuttgart,1955

122. Küchmeister:(in:Aussprache folgend auf einen Vortrag von Moench et al.)
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.59,467 - 468 (1953)

123. Küchmeister,H. und U.v.Pentz:Die Entwicklung der klinischen Nephrose als hypadrenorenales Syndrom.
Dtsch.Arch.klin.Med.200,678 - 707 (1953)

124. Küchmeister,H.:Zur Pathogenese der klinischen Nephrose als dysadrenorenales Syndrom. S.221 - 249 in:Frey,J.:Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion.Drittes Freiburger Symposion. Springer,Berlin,1955.

125. Kürten;H:Ödemtendenz und Serumlipoidquotient. Zschr.exper.Med.91,178 - 192 (1933)

126. Kumpf,A.E.:Experimental edema and lipemia produced by repeated bleeding. Arch.Path.,Chicago 13,415 - 432 (1932)

127. Kyo,S.M.:The regulation of total fat and lipase in the blood by nephrohormone. J.Chosen Med.Ass.27,51 - 52 (1937)

128. Lagrue,G.:Pertubations lipidiques dans la néphrose lipoidique. Bull.méd.,Paris 71,162 - 163 (1957)

129. Lagrue,G.:Physiopathologie de l'hyperlipémie des syndromes néphrotiques. Sem.hôp.Pathologie et Biologie,Paris 5,175 - 182(1957)

130. Landau,M.:Nebenniere und Fettstoffwechsel. Dtsch.med.Wschr.39,546 - 549 (1913)

131. Langan,T.A.,E.L.Durrum and W.P.Jencks:Paper electrophoresis as a quantitative method:measurement of alpha and beta lipoprotein cholesterol. J.Clin.Invest.34,1427 - 1436 (1955)

132. Langeron,L. et P.Giard:Contribution a l'étude de la pathogénie de la néphrose lipoïdique a-t-elle une origine hypophysaire?(A propos d'une observation anatomo-clinique). Ann.endocr.,Paris 10,194 - 199 (1949)

133. Leiter,L.:The surface tension of the blood serum in nephritis. J.Clin.Invest.3,267 - 282 (1926-1927)

134. Leiter,L.:Experimental edema - further observations on the plasma proteins and blood cholesterol. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 27,1002 - 1003(1930)

135. Leiter,L.:Nephrosis. Medicine,Baltimore 10,135 - 242 (1931)

136. Lichtenstein,L. and E.Z.Epstein:The blood lipoids in nephrosis and chronic nephritis with edema. Arch.Int.Med.,Chicago 47,122 - 127 (1931)

137. Lichtwitz,L.:Die Praxis der Nierenkrankheiten. 3.Aufl. Springer,Berlin,1934.

138. Lindemann,W.:Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. Ann.Inst.Pasteur,Paris 14,49 - 59 (1900)

139. Lindemann,W.:Über das Wesen der toxischen Nephritis. Zbl.allg.Path.11,308 - 309 (1900)

140. Ling,S.M. and S.-H.Liu:Studies on plasma lipoids. I.Fatty acids of blood plasma in diabetes and nephrosis.
Chin.J.Physiol.2,157 - 162 (1928)

141. Linneweh,F. und M.Maneke:Klinisch-experimentelle Studien zur Pathogenese der genuinen Nephrose. III.Mitteilung.Über die Beziehungen von Blut- und Harneiweiß,beurteilt am Verhalten nach Austauschtransfusionen. Dtsch.Med.Wschr.76,823 - 826 (1951)

142. Löwenthal,K.:Zur Frage der Lipoidnephrose.
Virchows Arch.path.Anat.261,109 (1926)

143. Löwenthal,K.:Weitere Beiträge zur Frage der Lipoidnephrose.
Beitr.path.Anat.,Jena 79,497 - 522 (1928)

144. London,I.M.,G.F.Sabella and M.M.Yamasaki:Studies on the metabolism of cholesterol in normal man and in the nephrotic syndrome.
J.Clin.Invest.30,657 - 658 (1951)

145. Ludewig,S. and A.Chanutin:Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy.X.Blood plasma cholesterol and phospholipid phosphorus values for control and partially nephrectomized rats fed diets containing dried extracted liver.
Arch.Int.Med.,Chicago 61,854 - 859 (1938)

146. Marsh,J.B. and D.L.Drabkin:Metabolic channelling in experimantal nephrosis.II.Lipide metabolism.
J.Biol.Chem.,Baltimore 212,633 - 639 (1955)

147. Marsh,J.B. and D.L.Drabkin:Metabolic channelling in experimental nephrosis.V.Lipide metabolism in the early stages of the disease.
J.Biol.Chem.,Baltimore 230,1083 - 1091 (1958)

148. Martin,I.B. and D.M.Doty:Determination of inorganic phosphate.Modification of isobutyl alcohol procedure
Analyt.Chemistry 21,965 - 967 (1949)

149. Masugi,M.:Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin.Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung.
Beitr.path.Anat.,Jena 91,82 - 112 (1933)

150. Masugi,M.:Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum.Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.
Beitr.path.Anat.,Jena 92,429 - 466 (1934)

151. Maxwell,J.:The blood cholesterol in nephritis.
Quart.J.Med.21,297 - 324 (1927-1928)

152. Miyazaki,H.:Control of cholesterol in the blood by the kidney hormone. (Author's abstract)
J.Chosen Med.Ass.24,17 - 21 (1934)

153. Moench, A., C. Rother, H.J. Sarre und H. Sartorius: Die nephrotische Komponente im Ablauf der experimentellen Nephritis nach Masugi.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 59, 458 - 466 (1953)

154. Moench, A., H. Sartorius, K. Pütter: Zur Pathogenese der sog. genuinen Lipoidnephrose.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 61, 293 - 302 (1955)

155. Moench, A: Untersuchungen zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der genuinen Lipoidnephrose. (Die Bedeutung der Niere im intermediären Stoffwechsel).
Habilitationsschrift, Freiburg im Breisgau, 1956

156. Morawitz, P.: Beobachtungen über den Wiederersatz der Bluteiweißkörper.
Beitr. chem. Phys. Path., Braunschweig 7, 153 - 164 (1906)

157. Morawitz, P. und J. Pratt: Einige Beobachtungen bei experimentellen Anaemien.
Münch. med. Wschr. 55, 1817 - 1819 (1908)

158. Munk: Fall von Lipoidnephrose.
Klin. Wschr. 4, 328 (1925)

159. Munk, F.: Pathologie und Klinik der Nierenerkrankungen (Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren).
2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1925

160. Munk, F.: Zum Wesen der Lipoidnephrose
in: Becher, E: Nierenkrankheiten 2. Bd. Gustav Fischer
Jena 1947

161. Munk, F.: Noch einmal der Nephrosebegriff.
Zschr. inn. Med., Leipzig 3, 385 - 391 (1948)

162. Nekludow, W.N.: Über den Einfluß des Ausfalls der Nierenfunktion auf den Cholesterinstoffwechsel. (Zur Frage der experimentellen Urämie).
Zschr. exper. Med. 47, 70 - 76 (1925)

163. Nikkilä, E. and R. Gräsbeck: Heparin in lipoid nephrosis.
Acta med. Scand. 150, 39 - 46 (1954)

164. Nonnenbruch, W.: Das nephrotische Syndrom.
Klin. Wschr. 21, 805 - 815 (1942)

165. Nonnenbruch, W. Zur Kenntnis der Pathogenese des nephrotischen Syndroms.
Klin. Wschr. 23, 106 (1944)

166. Nonnenbruch, W.: Die doppelseitigen Nierenkrankheiten Morbus Brightii. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1949

167. Odinow, A.I. und S.N. Gutschina: Zur Pathophysiologie des Fettstoffwechsels bei Nierenerkrankungen.
Zschr. klin. Med. 128, 358 - 364 (1935)

168. Page, I.H., E. Kirk and D.D. van Slyke: Plasma lipids in chronic hemorrhagic nephritis.
J. Clin. Invest. 15, 101 - 107 (1936)

169. Page,I.H. and L.E.Farr:The influence of high and low fat diets and thyroid substance on plasma lipids of nephrotic patients.
J.Clin.Invest.15,181 - 191 (1936)

170. Page,I.H.,L.E.Farr and A.A.Weech:The effect of prolonged low protein diet on the serum lipids of dogs.
J.Biol.Chem,Baltimore 121,111 - 116 (1937)

171. Perlman,I.,S.Ruben and I.L.Chaikoff:Radioactive phosphorus as an indicator of phospholipid metabolism.
I.The rate of formation and destruction of phospholipids in the fasting rat.
J.BiolChem.,Baltimore 122,169 - 182 (1937/38)

172. Peters,J.P. and E.B.Man:The interrelations of serum lipids in patients with diseases of the kidneys.
J.Clin.Invest.22,721 - 726 (1943)

173. Peters,J.P. and D.D.van Slyke:Quantitative clinical chemistry.Interpretations.Volume I.Second Ed.
The Williams & Wilkins Company,Baltimore,1946

174. Pezold,F.A.:Neuere Befunde zur Pathophysiologie der Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom.
Dtsch.Arch.klin.Med.205,640 - 667 (1959)

175. Pezold,F.A.:Untersuchungen zur Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom.
Klin.Wschr.37,132 - 140 (1959)

176. Poli,E.:Fisiopatologia e clinica del protidoplasma.
Societa' Editrice Delfino - Milano,1951.

177. Popják,G. and E.F.McCarthy:The osmotic pressure of 'defatted' human serum.
Biochem.J.,London 37,702 - 705 (1943)

178. Popják,G. and E.F.McCarthy:Osmotic pressures of experimental and human lipaemic sera.Evaluation of albumin-globulin ratios with the aid of electrophoresis.
Biochem.J.,London 40,789 - 803 (1946)

179. Port,F.:Die Saponinhämolyse und ihre Hemmung durch das Serum.
Dtsch.Arch.klin.Med.99,259 - 271 (1910)

180. Rathery,F.:Les nephrotoxines en pathologie renale.
Schweiz.med.Wschr.70,559 - 561 (1940)

181. Recant,L. and D.S.Riggs:Thyroid function in nephrosis.
J.Clin.Invest.31,789 - 797 (1952)

182. Reubi,F. et A.Schmid:L'hyperlipidémie du syndrome néphrotique est-elle d'origine rénale
J.Urol.méd.,Paris 61,304 - 310 (1955)

183. Roodenburg,A.:The reaction of plasma lipoids to plasmapheresis in thyroidectomized dogs.
Proc.Staff Meet.,Mayo Clin. 20,6 - 12 (1945)
zit. nach (217)

184. Rosenman,R.H.,M.Friedman and S.O.Byers:Observations concerning the cholate/cholesterol relationship in clinical and experimental nephrosis.
J.Clin.Invest.32,121 - 124 (1953)

185. Rosenman,R.H.,M.Friedman and S.O.Byers:Intestinal absorption of cholesterol by the nephrotic rat.
Circulation Res.2,256 - 257 (1954)

186. Rosenman,R.H.,B.Solomon,S.Byers and M.Friedman:Arresting effect of heparin upon experimental nephrosis.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 86,599 - 603 (1954)

187. Rosenman,R.H.,M.Friedman and S.O.Byers:The distribution of cholesterol and total lipids in the nephrotic rat.
J.Clin.Invest.34,700 - 703 (1955)

188. Rosenman,R.H.:Pathogenesis of hyperlipemia.Lipoprotein metabolism. A.In experimental nephrotic syndrome. Proceedings of the seventh annual conference on the nephrotic syndrome.Sponsored by The National Nephrosis Foundation,Inc.,143 E. 35th St.,New York,N.Y.,1956

189. Rosenamn,R.H.,M.Friedman and S.O.Byers:The causal role of plasma albumin deficiency in experimental nephrotic hyperlipemia and hypercholesteremia.
J.Clin.Invest.35,522 - 532 (1956)

190. Rosenman,R.H.,S.O.Byers and M.Friedman:Plasma albumin deficiency:the cause of hyperlipemia and hypercholesteremia in experimental nephrosis.
J.Clin.Invest.35,732 (1956)

191. Rosenman,R.H. and M.Friedman:In vivo studies of the role of albumin in endogenous and heparin-activated lipemia-clearing in nephrotic rats.
J.Clin.Invest.36,700 - 705 (1957)

192. Rosenman,R.H. amd M.K.Smith:Relationship between concentrations of albumin and lipids in plasma of experimentally nephrotic rats.
Amer.J.Physiol.191,40,- 44 (1957)

193. Rosenman,R.H.,S.O.Byers and M.Friedman:Plasma lipid interrelationships in experimental nephrosis.
J.Clin.Invest.36,1558 - 1565 (1957)

194. Rosenman,R.H. and M.K.Smith:Effects of altered thyroid function on plasma lipids of experimentally nephrotic rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 98,444 - 448 (1958)

195. Rosenman,R.H.,W.Breall,S.O.Byers and D.D.Rabin: Hepatic metabolism of cholesterol in experimental nephrosis in rats. J.Clin.Invest.38,1434-1441 (1959)

196. Rosenman,R.H. and S.O.Byers:Lipoprotein lipase metabolism in experimentally nephrotic rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 103,31 - 36 (1960)

197. Rosenthal,F.,E.Friedländer und R.Kohn:Untersuchungen über die Entstehung der Aderlaßlipämie.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.175,343-352(1934)

198. Sadhu,D.P. and S.Mookerjea:Studies on the mechanism of cholesterol synthesis in nephrosis. Metabolism,Baltimore 4,531 - 536 (1955)

199. Saffran,J. and N.Kalant:Mechanisms of hyperlipemia in experimental nephrosis. J.Clin.Invest.38,1717 - 1724 (1959)

200. Sakai,S.:Zur Pathogenese der Lipämie. Biochem.Zschr.62,387 - 445 (1914)

201. Sarre,H.:Zur Pathogenese und Therapie des nephrotischen Syndroms. Dtsch.med.Wschr.45,1652-1654 und 46,1713-1717(1954)

202. Sarre,H.:Nierenkrankheiten.Physiologie,Pathophysiologie,Klinik und Therapie. Thieme,Stuttgart,1958

203. Sata,A.:Über die Wirkung und die Spezifität der Cytotoxine im Organismus. Beitr.path.Anat.,Jena 39,1 - 65 (1906)

204. Schettler,G. und H.Lukas:Der Blutcholesterinspiegel bei Schilddrüsenerkrankungen,Diabetes mellitus und Nephrosen. Zschr.inn.Med.,Leipzig 6,14 - 21 (1951)

205. Schirosa,G. und G.Guarini:Die Bedeutung der Niere bei der Entstehung der nephrotischen Hyperlipämie. Acta med.Scand.166,97 - 105 (1960)

206. Schöll,H. und G.Schettler:Heparinklärfaktor und Lipidstoffwechsel. Dtsch.med.Wschr.82,1405 - 1410 (1957)

207. Seifter,J. and D.H.Baeder:Lipemia clearing by hyaluronidase,hyaluronate and desoxycorticosteron, and its inhibition by cortisone,stress and nephrosis. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.,N.Y. 86,709 - 713 (1954)

208. Sinclair:1.The metabolism of the phospholipids.VI. Relative proportions of saturated and unsaturated fatty acides in phospholipids of different degrees of unsaturation. J.biol.Chem.111,261 (1935)
2.The physiol. of the P lipids. Physiologic.Rev.14,351,403 (1934)
3.The rate of turnover of phospholipids in kidney and liver. J. of biol.Chem.134,71 (1940)
(1),(2) und (3) zit.nach (75)

209. Slater,R.J.:Seite 79 - 85 in:Proceedings of the fifth annual conference on the nephrotic syndrome.Sponsored by The National Nephrosis Foundation,Inc.,143 E. 35th St.,New York,N.Y.,1954.

210. Smadel,J.E.:Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney serum.I.Preparation and immunological studies of nephrotoxin. J.Exper.Med.64,921 - 942 (1936)

211. Smadel,J.E. and L.E.Farr:Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney serum. II.Clinical and functional studies. J.Exper.Med.65,527 - 540 (1937)

212.Sperry,W.M. and M.Webb:A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. J.Biol.Chem.,Baltimore 187,97 (1950)

213.Sperry,W.M.: in D.Glick:Methods of biochemical analysis. Vol. II. New York,Interscience Publ.,1955

214.Stanley,M.M. and S.J.Thannhauser:The absorption and disposition of orally administered I^{131}-labeled neutral fat in man. J.Laborat.Clin.Med.,S.Louis 34,1634 - 1639 (1949)

215.Stepp,W.:Über den Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Bright'schen Krankheit. Dtsch.Arch.klin.Med.127,439 - 467 (1918)

216.Stepp,W.:Ueber den Cholesteringehalt des Blutserums bei Krankheiten. Münch.med.Wschr.65,781 - 785 (1918)

217.Stickler,G.B.,K.G.Wakim and B.F.Mc Kenzie:Canine experimental nephrosis. J.Laborat.Clin.Med.,S.Louis 48,866 - 878 (1956)

218.Svanborg,A.:Studies on renal hyperlipemia. Acta med.Scand.,Suppl.264,1 - 40 (1951)

219.Svanborg,A.:Views on renal hyperlipemia. Acta med.Scand.147,60 - 62 (1953)

220.Thannhauser,S.J.:Lipidoses.Diseases of the cellular lipid metabolism. New York,Oxford University Press 1950.

221.Thomas,E.M.,A.H.Rosenblum,H.B.Lander and R.Fisher: Relationships between blood lipid and blood protein levels in the nephrotic syndrome. Amer.J.Dis.Child.81,207 - 214 (1951)

222.Vogt,H.,F.Wüthrich und F.Reubi:Über das Verhalten der alkalischen Phosphatase und der Lipase bei der Masugi-Nephritis mit und ohne Cortisonacetat. Helvet.med.acta 19,357 - 362 (1952)

223.Volhard,F.:VIII.Die Nephrosen,die primären Parenchym- und Mesenchymdegenerationen. in:Handbuch der Inneren Medizin.Sechster Band, Zweiter Teil. Springer,Berlin,1931

224.Wachstein,M.:Influence of experimental kidney damage on histochemically demonstrable lipase activity in the rat.Comparison with alkaline phosphatase activity. J.Exper.Med.84,25 - 36 (1946)

225.Wacker,L. und W.Hueck:Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.71,373-394(1913)

226.Wacker,L.und W.Hueck:Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. IV.Über den Cholesteringehalt des Blutes verschiedener Tiere und den Einfluß künstlicher Cholesterinzufuhr,besonders mit der Nahrung. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.74.416-441(1913)

227. Weissbecker, L. und W. Ruppel: Steroidstoffwechsel bei Nephrosen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 225 - 229 (1952)

228. Weissberger, L.H.: The increase in phospholipid and total phosphorus metabolism of the kidney following the administration of ammonium chloride, with radioactive phosphorus as an indicator.
J. Biol. Chem., Baltimore 132, 219 - 226 (1940)

229. Wichert, M., A. Jakowlewa und S. Pospeloff: Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergifteten Kaninchen.
Zschr. klin. Med. 100, 173 - 184 (1925)

230. Wichert, M., S. Pospeloff, A. Jakowlewa: Über den Cholesterinstoffwechsel.
Zschr. klin. Med. 109, 678 - 697 (1929)

231. Widal, F., A. Weill et M. Laudat: Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin.
Compt. rend. Soc. biol., Paris 74, 882 - 883 (1913)

232. Winkler, A.W., S.H. Durlacher, H.E. Hoff and E.B. Man: Changes in lipid content of serum and of liver following bilateral renal ablation or ureteral ligation.
J. Exper. Med. 77, 473 - 486 (1943)

233. Wuhrmann, F. und C. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Schwabe, Basel, 1952

234. Wuhrmann, F. und C. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Schwabe, Basel, 1957

235. Wunderly, C.: Die Papierelektrophorese.
H.R. Sauerländer & Co. Aarau und Frankfurt/M., 1954

236. Zeldis, L.J., E.L. Alling, A.B. McCoord and J.P. Kulka: Plasma protein metabolism - electrophoretic studies.
J. Exper. Med. 82, 157 - 179 (1945)

L e b e n s l a u f

Am 14.12.1933 wurde ich in Riga/Lettland als erster Sohn des Publizisten Dr.sc.pol. Werner von Knorre und seiner Ehefrau Helene,geb.Baronesse von der Ropp geboren.In Riga besuchte ich 1939 die erste Volksschulklasse.Durch die Rückführung der deutschen Volksgruppen im Ausland kamen wir 1940 nach Deutschland und dann aus beruflichen Gründen des Vaters nach Stockholm/Schweden, wo ich die Volks- und Oberschule bis 1948 besuchte.In diesem Jahr zogen wir nach Lübeck.Hier bestand ich 1954 die Reifeprüfung am Katharineum.

An der Philipps-Universität in Marburg/L. studierte ich sechs Semester Medizin und legte dort im Herbst 1956 die ärztliche Vorprüfung ab.Es folgten drei Semester an der Freien Universität Berlin.Während dieser Zeit führte ich unter der Anleitung von Professor Dr. F.A.Pezold die wesentlichen Untersuchungen für meine Dissertation durch.Das medizinische Staatsexamen legte ich nach weiteren drei Semestern an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen im Frühjahr 1960 ab.Es folgte nun eine siebenmonatige Tätigkeit als Medizinalassistent an der 1.Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin.Zur Zeit bin ich an der Hautklinik in Lübeck tätig.